

## Les dysalbuminémies

K. Bach-Ngohou

S. Schmitt

D. Le Carrer

D. Masson

M. Denis

Laboratoire de biochimie spécialisée,  
Centre hospitalier universitaire,  
Hôtel-Dieu de Nantes  
<kalyane.bach@chu-nantes.fr>

**Résumé.** L'albumine est la protéine majeure du compartiment circulatoire de notre organisme. Elle joue un rôle fondamental dans le maintien de la pression oncotique intravasculaire et dans le transport de nombreuses substances endogènes et exogènes. Sa concentration plasmatique peut subir de nombreuses variations physiologiques et pathologiques. Le terme « dysalbuminémies » désigne l'ensemble des anomalies quantitatives et qualitatives de l'albumine. Si les hypoalbuminémies sont fréquentes, l'absence quasi complète d'albumine circulante (analbuminémie congénitale) demeure extrêmement rare. Les anomalies qualitatives, essentiellement représentées par les bisalbuminémies, n'ont aucune conséquence sur le plan clinique. Souvent détectées fortuitement par électrophorèse des protéines sériques, ces bisalbuminémies sont congénitales et permanentes ou acquises et transitoires. Cet article propose une revue de l'ensemble des dysalbuminémies rencontrées en pratique quotidienne au laboratoire de biologie.

**Mots clés :** albumine, bisalbuminémie, analbuminémie, dysalbuminémie

**Abstract.** Albumin is the major circulating protein. It plays a fundamental role maintaining intra-vascular oncotic pressure and carrying many endogenous and exogenous substances. Variations of plasma albumin levels can be physiologic or pathologic and both qualitative and quantitative (more frequent) disorders are regrouped under the name "dysalbuminemia". Although hypoalbuminemia are frequent, analbuminemia exists but is a rare disease. Qualitative disorders, mainly bisalbuminemia, are benign. Detected fortuitously on sera protein electrophoresis, bisalbuminemia could be genetically transmitted, it will then be permanent, or acquired and then be transient. This article proposes to review main kind of dysalbuminemia usually encountered in clinical biology laboratories.

**Key words:** albumin, bisalbuminemia, analbuminemia, dysalbuminemia

Article reçu le 10 août 2004,  
accepté le 15 novembre 2004

L'albumine est la protéine la plus abondante du compartiment circulatoire et représente 55 à 60 % des protéines plasmatiques totales (soit 40 à 45 g/L). Codée par un gène de 17 kb situé sur le chromosome 4, elle est synthétisée dans le réticulum endoplasmique des hépatocytes sous forme de pré-proalbumine, puis clivée en proalbumine au niveau de l'appareil de Golgi par des protéases spécifiques et sécrétée dans la circulation sanguine sous forme mature. Elle ne reste alors pas totalement confinée dans l'espace vasculaire mais diffuse, pour 60 %, dans le secteur interstitiel [1]. Elle est catabolisée de manière ubiquitaire dans tous les tissus par protéolyse lysosomiale. Sa demi-vie est de 20 jours. L'albumine mature est une holo-

protéine monocaténaire non glycosylée de 585 acides aminés (69 kDa). Sa structure globulaire est stabilisée par 17 ponts disulfures [1]. Son pH isoélectrique bas (4,8) lui confère une migration anodique rapide lors d'une électrophorèse des protéines sériques en tampon alcalin.

L'albumine joue un rôle fondamental dans le maintien de l'homéostasie de l'organisme en assurant 80 % de la pression oncotique intravasculaire. Elle est ainsi à l'origine d'une partie des mouvements de l'eau entre le milieu intravasculaire et le milieu interstitiel. Une hypoalbuminémie favorisera ainsi la formation d'œdèmes par fuite d'eau du milieu intravasculaire vers le milieu interstitiel, alors qu'une hyperalbuminémie induira une hypervolémie en attirant l'eau du secteur interstitiel vers le secteur intravasculaire. La seconde fonction de l'albumine plasmatique

**Tirés à part :** K. Bach-Ngohou

**Tableau 1.** Principales étiologies des dysalbuminémies.

Dysalbuminémies quantitatives
Hyperalbuminémies
- physiologiques
- par hémococoncentration
- par perfusion d'albumine
Hypoalbuminémies
- par carence d'apport protéique alimentaire
- par diminution de synthèse
- par augmentation des pertes
- par hémomodilution
Analbuminémie congénitale (très rare)
Dysalbuminémies qualitatives = bisalbuminémies
Bisalbuminémies héréditaires (permanentes)
- plus de 125 variants décrits
Pseudo-bisalbuminémies acquises (transitoires)
- par liaison aux antibiotiques comportant un cycle $\beta$ -lactame
- lors de complications de pancréatites chroniques
- par fixation à certaines immunoglobulines monoclonales

est le transport de substances insolubles en milieu aqueux, notamment grâce aux fonctions thiols de ses résidus cystéine. Elle peut ainsi fixer de manière réversible des substances endogènes comme les acides gras non estérifiés, les stéroïdes, les hormones thyroïdiennes ou la bilirubine. Son caractère acide lui conférant une charge globale négative permet la liaison de certains cations métalliques ( $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Zn}^{++}$ ,  $\text{Fe}^{++}$ ,  $\text{Cu}^{++}$ ) [1]. Enfin, elle possède plusieurs sites de fixation spécifique pour de nombreuses substances exogènes (médicaments, colorants, iode...). À côté de ces fonctions essentielles, l'albumine joue également un rôle tampon et constitue une réserve mobile d'acides aminés.

Le dosage de l'albumine peut être réalisé au laboratoire de biologie par immunonéphélométrie ou par immunoturbidimétrie. Le dosage colorimétrique (vert de bromocrésol) manque de spécificité : en se liant à certaines protéines des régions alpha 1, alpha 2 et bêta, le colorant surévalue la concentration d'albumine. Enfin, l'électrophorèse des protéines sériques permet une appréciation de l'albuminémie par calcul à partir de la protidémie et du pourcentage d'albumine.

L'albumine peut présenter des variations physiologiques ou pathologiques, quantitatives ou qualitatives, regroupées sous le terme de dysalbuminémies dont les principales étiologies sont résumées dans le *tableau 1*.

### Variations physiologiques

Les variations physiologiques de l'albumine se font parallèlement à celles des protéines plasmatiques. Chez l'adulte jeune, l'albuminémie varie de 40 à 50 g/L. Chez

l'homme, sa valeur est en moyenne de 5 % supérieure à celle de la femme. Chez le nouveau-né, les valeurs de référence sont comprises entre 36 et 55 g/L. Elle est inférieure chez l'enfant de 1 mois à 3 ans (33-45 g/L), tout comme chez le sujet âgé (36-45 g/L). Au cours de la grossesse, l'albuminémie diminue de 25 % en raison de l'hémomodilution et de la diminution de sa synthèse liée à l'imprégnation œstrogénique.

La synthèse de l'albumine est augmentée par les glucocorticoïdes et les hormones thyroïdiennes. Elle est régulée physiologiquement par le niveau de la pression oncotique. Ainsi, toute perfusion de substances augmentant cette pression se traduira par une hypoalbuminémie par diminution de sa synthèse. C'est le cas des colloïdes synthétiques utilisés dans les services de réanimation en remplacement de l'albumine [2].

### Variations quantitatives

#### Les hyperalbuminémies

Certaines hyperalbuminémies (supérieures à 54 g/L) sont physiologiques et correspondent très probablement à l'extrémité de la courbe gaussienne de répartition statistique. Selon une étude de Linck *et al.* cette éventualité est rare, de l'ordre de 1 pour 1 000 [3].

Les hyperalbuminémies associées à une pathologie sont peu fréquentes et généralement dues à une hémococoncentration, à des pertes liquidiennes ou à un diabète insipide. Les perfusions d'albumine dans certaines indications (hypoalbuminémie sévère, prise en charge des grands brûlés, hypovolémie...) peuvent également entraîner une augmentation significative de sa concentration [3].

#### Les hypoalbuminémies

Mise à part l'exceptionnelle analbuminémie congénitale (décrite dans le paragraphe suivant), les hypoalbuminémies sont fréquentes, acquises et sont toujours rencontrées dans le contexte d'une dénutrition endogène ou exogène [4]. Elles pourront être corrigées et seront donc le plus souvent transitoires.

Les hypoalbuminémies induites par les dénitritions exogènes résultent d'un apport protéino-calorique insuffisant. Ces carences d'apport protéique peuvent être liées à une malabsorption intestinale (maladies intestinales, insuffisance pancréatique exocrine), à un cancer (dysphagie), à une malnutrition (carence d'apport qualitatif et quantitatif) ou encore à une anorexie mentale.

Les hypoalbuminémies liées aux dénitritions endogènes peuvent résulter d'un défaut de synthèse (insuffisance hépatocellulaire des cirrhoses décompensées ou des carcinomes hépatocellulaires), d'une augmentation des pertes

d'origine rénale (syndrome néphrotique), digestive (entéropathies exsudatives), ou cutanée (brûlures étendues, escarres). Elles peuvent également résulter de syndromes inflammatoires (maladies auto-immunes, vascularites, maladies infectieuses, cancers). Dans ce cas, le mécanisme physiopathologique à l'origine d'une hypoalbuminémie est lié à l'action transcriptionnelle de cytokines activées au cours de l'inflammation. Il s'agit notamment de l'IL-6, de l'IL-1 et du TNF- $\alpha$  qui réorientent la synthèse hépatique de nombreuses protéines, favorisant celles de l'inflammation au détriment de l'albumine ou de la préalbumine [5]. Une hypoalbuminémie peut également être observée au cours des gammopathies monoclonales malignes (myélome, maladie de Waldenström). Dans ce contexte, du fait de l'hypergammaglobulinémie, un mécanisme de régulation de la pression oncotique tend à faire baisser la concentration d'albumine dans le plasma.

Du fait de sa grande sensibilité aux différents facteurs nutritionnels, l'albuminémie est un bon marqueur de l'état nutritionnel du patient [6, 7]. Cependant, en raison de sa demi-vie longue, cette protéine n'est pas un bon marqueur de dénutrition débutante. C'est la préalbumine (dont la demi-vie est de 2 jours) qui sera alors indiquée [6, 7]. En revanche, une hypoalbuminémie est un bon indicateur des dénitritions chroniques.

### L'analbuminémie congénitale

Décrite pour la première fois par Bennhold en 1954 [8], l'analbuminémie est une anomalie exceptionnelle, caractérisée par une absence ou une diminution majeure de la concentration plasmatique de l'albumine et dont la fréquence est estimée à moins de 1 pour 1 million [9]. Selon le registre des analbuminémies ([www.albumin.org](http://www.albumin.org)), 32 cas seulement ont été décrits dans le monde. Certains auteurs ont montré que les désordres métaboliques induits par l'analbuminémie pouvaient être extrêmement sévères durant la période fœtale ou la petite enfance [10]. Le très faible nombre de cas cliniques d'analbuminémie décrits dans la littérature reflèterait donc l'importante létalité gestationnelle liée à une telle anomalie.

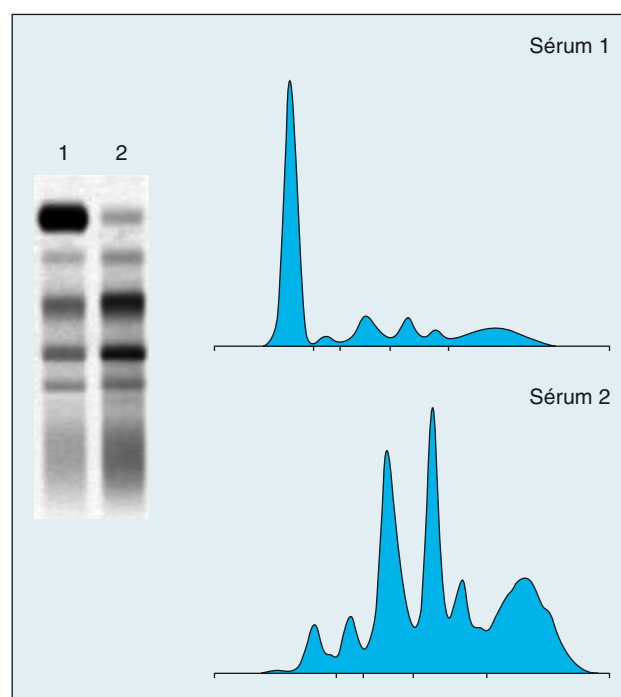
L'analbuminémie est une maladie héréditaire de transmission autosomique récessive pour laquelle la consanguinité des parents a été retrouvée chaque fois qu'une étude familiale a pu être effectuée [9]. Au moins sept anomalies, portant sur le gène de l'albumine, ont été identifiées. Toutes correspondent à des mutations différentes mais ayant généré un codon stop (mutation non-sens) prématuré aboutissant à une protéine tronquée comportant de 19 à 273 résidus d'acides aminés au lieu des 585 pour une albumine normale [10]. En pratique, l'existence d'une analbuminémie est suspectée lorsqu'il existe une hypoprotidémie sévère et inexplicquée, en l'absence de pathologie

hépatique associée ou de pertes protéiques clairement identifiées (par voie rénale, digestive ou cutanée).

Le diagnostic d'analbuminémie est confirmé par la quasi-absence d'une bande d'albumine sur l'électrophorèse des protéines sériques, associée à une augmentation importante des autres fractions protéiques (*figure 1*). L'augmentation significative des fractions globuliniques, comportant par exemple les immunoglobulines ou les protéines de l'inflammation, est interprétée comme un phénomène compensatoire permettant le maintien d'une pression oncotique correcte. Chez les patients homozygotes, l'albuminémie est souvent inférieure à 1 g/L [11]. Son dosage doit être réalisé de préférence par une technique immuno-chimique car les techniques colorimétriques au vert de bromocrésol surestiment la concentration de l'albumine (les valeurs sont alors comprises entre 1 et 10 g/L).

Alors que l'analbuminémie semble être létale durant la période anté-natale et la petite enfance [12], cette anomalie est par la suite paradoxalement bien supportée par l'organisme. Peu de signes cliniques sont présents. Dans certains cas, on peut trouver des œdèmes discrets des membres inférieurs, une hypotension artérielle, ou plus rarement une insuffisance cardiaque congestive [11].

Il existe également de manière constante chez ces patients une hyperlipidémie. Les concentrations plasmatiques du



**Figure 1.** Aspect sur gel d'agarose - Hydragel Protéine  $\beta 1$ - $\beta 2$ ® Sebia – et intégration densitométrique d'un sérum analbuminémique (sérum n° 2) par rapport à un sérum humain normal (sérum n° 1).

cholestérol total, de l'apolipoprotéine B et des bêta-lipoprotéines (VLDL, LDL) sont significativement augmentées, tandis que celles de l'apolipoprotéine A1 et des HDL sont significativement abaissées. Bien que des études cinétiques aient permis de mettre en évidence chez ces sujets à la fois une production accrue des bêta-lipoprotéines et une diminution de leur catabolisme, le rôle précis de l'albumine dans la régulation des lipoprotéines n'est pas complètement élucidé [11]. Certains patients atteints d'analbuminémie peuvent développer de sévères hypercholestérolémies et hypertriglycémies, responsables d'accidents coronariens ischémiques précoces [11].

### Variations qualitatives : les bisalbuminémies

Décrites pour la première fois en 1955 par Scheurlen, les bisalbuminémies, appelées plus rarement para-albuminémies ou allo-albuminémies sont définies par la coexistence chez un même sujet de deux types d'albumine sérique de mobilité électrophorétique différente à pH alcalin. Ce dédoublement traduit la présence chez un même individu d'une albumine plasmatique normale et d'une albumine modifiée. Ces modifications peuvent être liées à diverses étiologies. Par rapport à la forme normale, l'albumine modifiée peut présenter une migration plus anodique (type rapide ou *fast*), ou plus cathodique (type lent ou *slow*) selon la variation de son point isoélectrique [12].

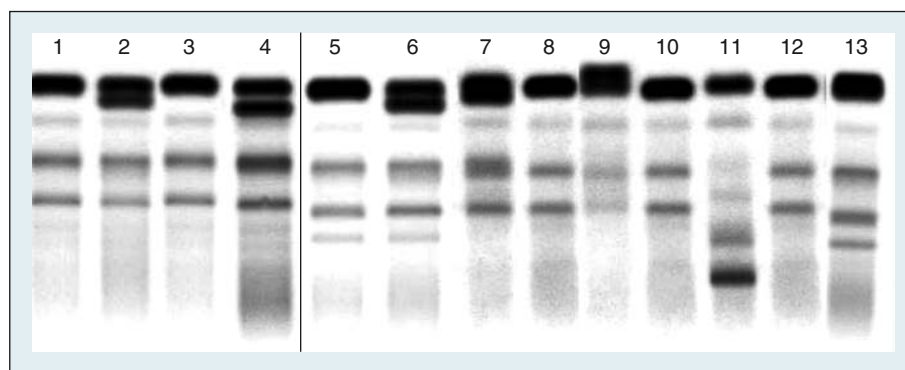
Sur les supports électrophorétiques (acétate de cellulose ou gel d'agarose), les bisalbuminémies sont mises en évidence par un dédoublement partiel de la bande d'albumine ou par l'apparition d'une seconde bande bien individualisée du côté anodique ou cathodique (*figure 2*). Ceci se traduit, après intégration densitométrique, par un tracé électrophorétique comportant un pic avec un épaulement ou deux pics bien différenciés. La seconde bande d'albumine

visualisée peut être soit en quantité égale soit en proportion différente de la molécule d'albumine normale. Il existe deux types principaux de bisalbuminémies : les formes héréditaires ou permanentes et les formes acquises ou transitoires [13]. Les bisalbuminémies n'ont en général pas de signification pathologique, à l'exception de celles associées à un pseudokyste du pancréas [13]. L'existence d'une bisalbuminémie, quelle que soit son étiologie, n'entraîne cependant ni hyperprotidémie, ni hyperalbuminémie.

Il est important de signaler que la détection d'une bisalbuminémie est devenue actuellement plus fréquente dans les laboratoires de biologie ayant remplacé en routine la technique classique d'électrophorèse sur gel d'agarose par l'électrophorèse capillaire [14, 15]. C'est ainsi qu'un même sérum analysé simultanément par ces deux techniques pourra donner deux profils électrophorétiques différents (*figure 3*). Cependant, en raison d'un important courant d'électroendosmose, les protéines migrent de l'anode vers la cathode, le tracé électrophorétique est ainsi inversé. C'est ainsi qu'une albumine modifiée « de type rapide » sur gel d'agarose devient « de type lent » en électrophorèse capillaire et vice versa.

#### Bisalbuminémies héréditaires

Ces bisalbuminémies, de transmission autosomique codominante, sont fréquemment retrouvées chez plusieurs membres d'une même famille [12]. Chez un sujet hétérozygote, les deux types d'albumine seront exprimés. Dans la plupart des observations, les deux molécules d'albumine sont approximativement en quantité égale (*figure 4 A et B*). Ceci traduit une expression identique des deux allèles, qui contrôlent chacun la biosynthèse de la moitié de la quantité totale d'albumine [12]. Dans quelques cas cependant, la fraction anormale peut être en quantité inférieure (*figure 4C*) [16]. Une association fortuite entre une bisalbuminémie et une gammapathie monoclonale peut égale-



**Figure 2.** Aspect sur gel d'agarose - Hydragel Protéine  $\beta 1$ - $\beta 2$ ® Sebia - de diverses bisalbuminémies : variants bien différenciés et de migration plus cathodique que l'albumine normale (pistes 2, 4 et 6), variant bien différencié et de migration plus anodique que l'albumine normale (piste 9), variants peu différenciés de l'albumine normale (épaulement, pistes 7 et 13).

ment être observée (figure 4D). Si le patient est homozygote la bande correspondant au variant d'albumine est unique, mais sa mobilité est différente, plus lente ou plus rapide, que celle de l'albumine normale. Sa mise en évidence ne peut donc être faite que sur la bande d'électrophorèse en comparaison avec une électrophorèse normale.

Une bisalbuminémie n'a pas de conséquence pathologique, mais certains variants de l'albumine ont une affinité perturbée pour certaines hormones, ions métalliques, acides gras, médicaments ou colorants (bleu de bromophénol). Dans l'hyperthyroxinémie familiale dysalbuminémique, les patients concernés ont une valeur augmentée de thyroxine totale et une fonction thyroïdienne normale (sujets euthyroïdiens) [17].

Les bisalbuminémies héréditaires sont permanentes. Actuellement, plus de 100 variants d'albumine ont été identifiés (www.albumin.org) [18]. C'est une anomalie relativement rare, estimée selon les auteurs entre 1/1 000 et 1/10 000 dans la plupart des populations [19]. L'incidence des bisalbuminémies héréditaires montre des variations selon les ethnies. C'est ainsi que leur prévalence est plus faible au Japon et plus élevée dans quelques populations amérindiennes. Dans certaines tribus indiennes nord-américaines, la prévalence peut être supérieure à 1/100 [19]. Les variants de type *slow* prédominent en Europe. En France, la Bretagne est la région la plus touchée [20].

Sur le tracé électrophorétique, la modification de la charge électrique de l'albumine, responsable du type de migration électrophorétique (rapide ou lente), résulte de mutations affectant les acides aminés acides ou basiques de la molécule [16]. En 1973, Weitkamp *et al.* ont établi une première classification des variants de l'albumine selon leur type électrophorétique à trois pH différents [20]. Chaque variant est identifié par le nom du lieu de découverte (pays, région, ville), parfois par le nom de l'ethnie ou de la famille atteinte, suivi de la nature et de la position de l'acide aminé substitué (exemple : albumine Cooperstown 313 Lys → Asn). Depuis 1971 le Comité italien pour la standardisation des méthodes électrophorétiques de laboratoire (Cismel) a recensé les principaux variants détectés en Italie et a ainsi proposé des critères de classification [21].

Ces variants de l'albumine sont également mis en évidence par électrophorèse dans les divers liquides biologiques des individus qui en sont porteurs : liquide d'ascite, liquide céphalorachidien, salive et urine [19].

Les bisalbuminuries associées aux bisalbuminémies doivent être différenciées de la présence dans l'urine de dimères d'albumine. Dans ce cas, il n'existe pas de bisalbuminémie [22].

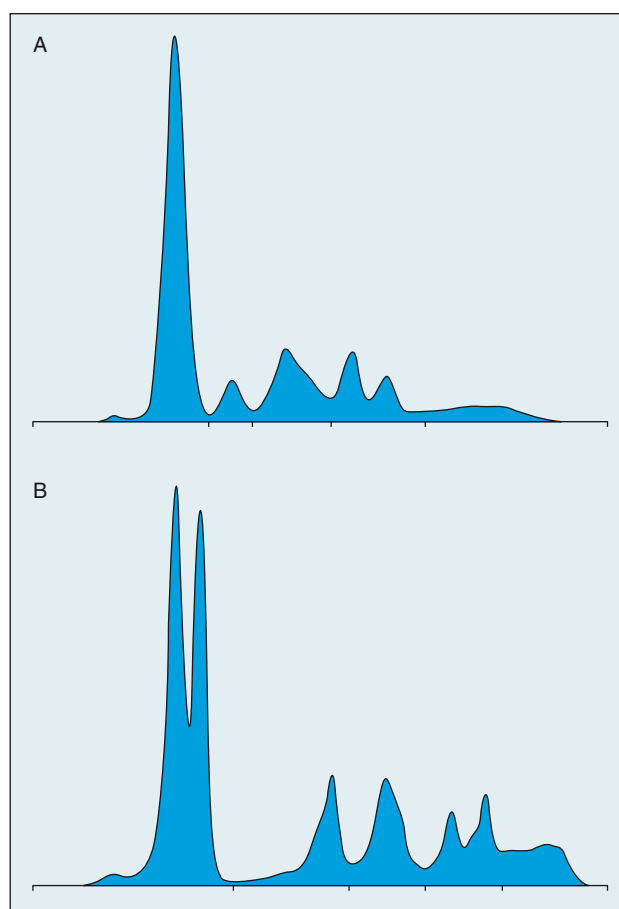
### Bisalbuminémies acquises

Contrairement aux bisalbuminémies héréditaires, les bisalbuminémies acquises ou pseudo-bisalbuminémies ne sont observées que de façon transitoire. Sur le tracé électrophorétique, elles seront également mises en évidence par deux bandes plus ou moins bien séparées, celle de migration la plus anodique correspondant le plus souvent à l'albumine modifiée (figure 4E).

Trois causes majeures de pseudo-bisalbuminémies ont été recensées à ce jour : la liaison à l'albumine d'antibiotiques présentant un cycle  $\beta$ -lactame, la protéolyse limitée de l'albumine par des enzymes pancréatiques et la liaison à l'albumine de certaines immunoglobulines monoclonales.

### Liaison aux antibiotiques comportant un cycle $\beta$ -lactame

La présence d'une bisalbuminémie peut être observée lors de traitement par de fortes doses de  $\beta$ -lactamines. L'importance de l'anomalie électrophorétique dépend de la dose administrée et de la coexistence d'une insuffisance

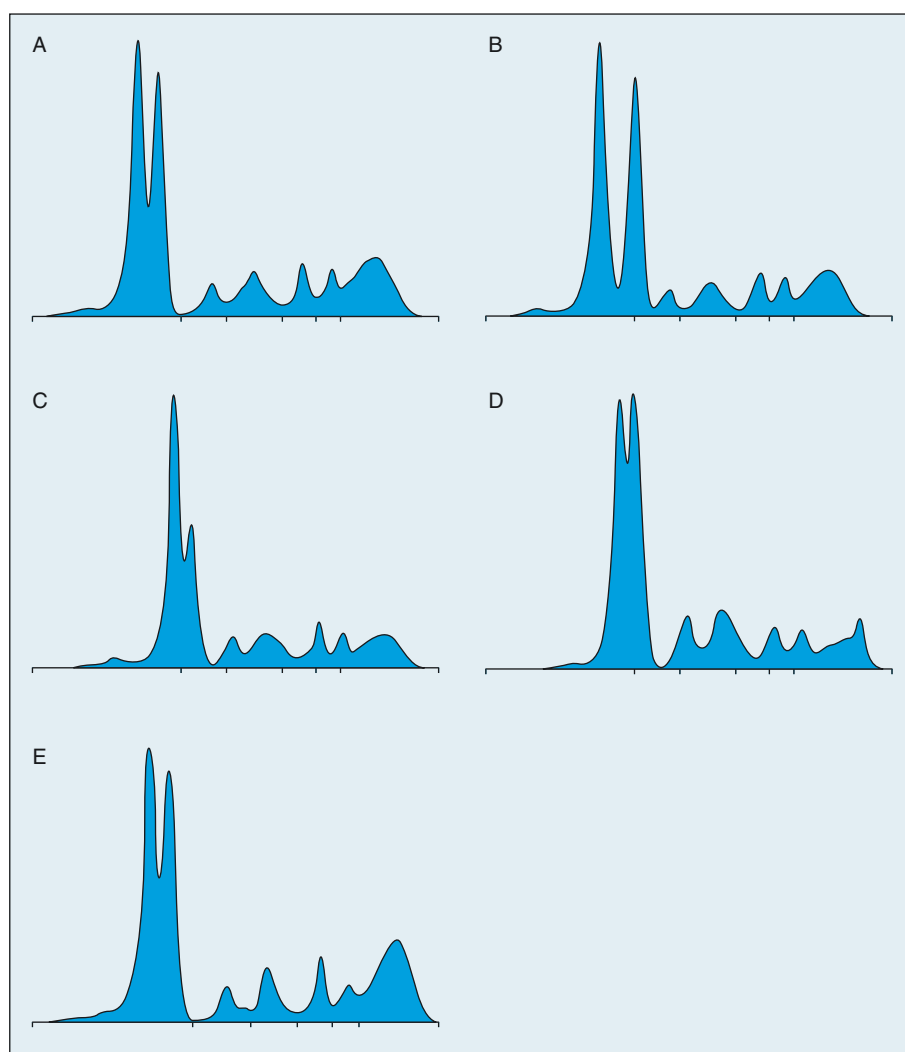


**Figure 3.** Bisalbuminémie héréditaire non détectée sur gel d'agarose – Hydragel Protéine  $\beta$ 1- $\beta$ 2<sup>®</sup> Sebia (A) et détectée par électrophorèse capillaire - Capillarys<sup>®</sup> Sebia (B).



rénale [23]. L'électrophorèse des protéines sériques est normale en début de traitement, le dédoublement de l'albumine apparaît après 3 à 8 jours et disparaît à l'arrêt de l'antibiothérapie. Le tracé se normalise complètement au bout de quelques jours à quelques semaines. Les  $\beta$ -lactamines constituent les seuls traitements médicamenteux au cours desquels des bisalbuminémies ont été observées [24]. Selon les travaux de Levine [25], la fraction anormale de l'albumine provient d'une liaison s'effectuant entre l'albumine et l'antibiotique. Elle résulte de l'ouverture du cycle  $\beta$ -lactame suivi de la liaison entre le groupement carbamyle de ce cycle et le groupement aminé d'une lysine de l'albumine. Le complexe formé porte une charge négative plus importante que l'albumine native et aura

donc une migration plus anodique que cette dernière. Lorsque les doses d'antibiotiques utilisées sont modérées, le nombre de molécules d'albumine liées est en nombre insuffisant pour que la bisalbuminémie soit décelable par électrophorèse. Ce ne sera donc qu'en cas de concentration sérique élevée d'antibiotique ou d'hypoalbuminémie que la proportion d'albumine liée va augmenter, ce qui permettra la visualisation d'une nouvelle bande. Cette situation se produit notamment en cas d'insuffisance rénale où sont observées à la fois une hypoalbuminémie et une augmentation de la concentration sérique des antibiotiques par allongement de leur demi-vie. Ces bisalbuminémies sont sans conséquence pathologique en elles-mêmes. Cependant, en cas d'insuffisance rénale ou d'hypoalbumi-



**Figure 4.** Tracés d'électrophorèse capillaire - Capillarys® Sebia - de diverses bisalbuminémies : 1) héréditaires dont les deux molécules d'albumine sont sensiblement en quantité égale (variants de migration plus anodique (A) et plus cathodique (B) que l'albumine normale) ; 2) héréditaire dont le variant est en quantité inférieure à l'albumine normale (C) ; 3) héréditaire associée fortuitement à une IgG kappa monoclonale (D) ; 4) acquise dont l'albumine modifiée est de migration plus anodique que la normale (E).

némie, les sites capables de fixer les  $\beta$ -lactamines, en nombre réduit, peuvent être rapidement saturés et entraîner des surdosages à l'origine d'anomalies de l'hémostase ou de troubles neurologiques (confusion, myoclonie, crises convulsives) [26]. Une recherche de signes de surdosage ou d'insuffisance rénale devrait être donc systématique devant toute bisalbuminémie survenant au cours d'un traitement par  $\beta$ -lactamines.

### Bisalbuminémies associées aux pancréatites

La survenue d'une bisalbuminémie au cours d'une pancréatite a été décrite pour la première fois en 1970 par Stoodley et Rowe chez une femme présentant une ascite au cours d'une pancréatite chronique. Les bisalbuminémies ne sont observées que dans les pancréatites chroniques associées à une fistule dans une cavité séreuse [27]. Ces épanchements, dont la fréquence reste faible au cours des pancréatites chroniques (2,5 à 6 % pour les épanchements pleuraux et 1,6 à 4 % pour les ascites), sont dus au déversement de suc pancréatique directement dans la cavité péritonéale ou pleurale [28]. Ils résultent le plus souvent, chez l'adulte, de la rupture d'un pseudokyste dans le cadre d'une pancréatite chronique d'origine éthylique [18] et, chez l'enfant, d'un traumatisme abdominal [29]. Biologiquement, la pancréatite est associée à une augmentation de l'amylasémie dans 93 % des cas [28].

Le mécanisme de formation de l'albumine anormale a été élucidé dès 1976 par Rousseaux *et al.* [27]. Lors de la fistulisation dans une cavité séreuse, certaines enzymes pancréatiques, chymotrypsine et carboxypeptidases, activées par la trypsine, se retrouvent en contact avec l'albumine. Après incubation prolongée au sein de l'épanchement (minimum 20 h), il en résulte une protéolyse limitée de cette dernière entraînant la libération d'un décapeptide de l'extrémité C-terminale par la chymotrypsine, puis le détachement successif de trois acides aminés par les carboxypeptidases A puis B [18, 27].

Sur le tracé électrophorétique des protéines, la bande d'albumine est dédoublée, la forme modifiée migrant toujours de façon plus anodique que la normale en raison de son caractère plus acide. Le pourcentage d'albumine modifiée est variable mais sa proportion est toujours plus grande dans le liquide d'épanchement que dans le sérum. Après traitement médical ou chirurgical de la pancréatite, la bisalbuminémie disparaît souvent très rapidement dès le lendemain, voire dans les heures suivant l'intervention, du fait de la demi-vie courte de l'albumine anormale [18, 28].

D'un point de vue pratique, la découverte d'une bisalbuminémie, après avoir éliminé les étiologies familiales ou médicamenteuses, oriente vers une origine pancréatique. Sa découverte incitera alors à rechercher un épanchement séreux, pleural ou péritonéal ainsi qu'une fistule pancréatique.

### Fixation des immunoglobulines

Quelques articles de la littérature décrivent également la présence d'une pseudobisalbuminémie liée à la fixation d'une immunoglobuline monoclonale sur l'albumine chez des sujets atteints de myélome, lui conférant des propriétés électrophorétiques plus lentes en agarose [30]. Les immunoglobulines (Ig) pouvant facilement être complexées à l'albumine sont le plus souvent les IgA [30], plus rarement les IgM [31].

### Analyse des dysalbuminémies au CHU de Nantes

Pour compléter les données recensées de la littérature, nous avons effectué une analyse des différentes anomalies de l'albumine recensées au laboratoire de biochimie spécialisée du CHU de Nantes sur une période d'une année. Le laboratoire a réalisé en 2003 environ 9 000 dosages d'albumine et 17 000 électrophorèses des protéines sériques. Les principaux services prescripteurs d'électrophorèse sont la médecine interne (15 %), l'hématologie (14,4 %), la néphrologie (12 %) et l'hépatogastro-entérologie (10 %).

Sur les 9 000 dosages d'albumine effectués, 61 % correspondent à une hypoalbuminémie (< 35 g/L) contre seulement 1 % d'hyperalbuminémie (> 50 g/L). La répartition des albuminémies est de type gaussienne avec une médiane de 32,6 g/L. Ces données concordent avec celles de la littérature indiquant que, selon les études, 30 à 50 % des patients hospitalisés sont dénutris [11, 13], une albuminémie inférieure à 35 g/L constituant un excellent marqueur de dénutrition chronique.

D'autre part, sur les 12 000 électrophorèses réalisées pour des patients différents, seulement 11 (1/1 000 environ) présentent une bisalbuminémie. Enfin, nous avons aussi recensé 1 cas d'analbuminémie. La famille concernée est inscrite au registre des dysalbuminémies ([www.albumin.org](http://www.albumin.org)). De la même façon, ces données sont tout à fait concordantes avec celles de la littérature et montrent la rareté des dysalbuminémies qualitatives.

### Conclusion

L'albumine reste en 2004 un paramètre biochimique fréquemment analysé dans les laboratoires de biologie médicale, tout particulièrement en milieu hospitalier.

Son dosage est indispensable au diagnostic biologique des hypoalbuminémies, quelle qu'en soit l'origine, ainsi qu'au suivi de nombreuses pathologies. L'électrophorèse des protéines du sérum permet également de mettre en évidence l'analbuminémie congénitale et de caractériser les bisalbuminémies congénitales ou acquises.

Par ailleurs, en dehors de son utilisation courante en biologie médicale, il est intéressant de noter que l'albumine est, après l'hémoglobine, la protéine dont la structure a été le plus étudiée. Ainsi, en recherche fondamentale, l'analyse structurale de ses variants contribue à élucider la théorie de l'évolution des protéines.

**Remerciements.** Les auteurs remercient Madame Geneviève Hennache (département Diagnostic - société Sebia) pour son aide à la réalisation de la *figure 2* de ce manuscrit.

### Références

1. Brennan SO, George PM. Three truncated forms of serum albumin associated with pancreatic pseudocyst. *Biochim Biophys Acta* 2000 ; 1481 : 337-43.
2. Carsin H. Solutions d'albumine humaine dans le traitement des brûlés, indications actuelles. *Presse Med* 1997 ; 26 : 474-6.
3. Linck C, Keller H, Spengler GA, Riva G. Is there such a thing as hyperalbuminemia ? *Schweiz Med Wochenschr* 1970 ; 100 : 2056-64.
4. Ferry M. La dénutrition du sujet âgé. *Ann Biol Clin* 1990 ; 48 : 303-8.
5. Yeh SS, Schuster MW. Geriatric cachexia : the role of cytokines. *Am J Clin Nutr* 1999 ; 70 : 183-97.
6. Bach-Ngohou K, Bettembourg A, Le Carrer D, Masson D, Denis M. Évaluation clinicobiologique de la dénutrition. *Ann Biol Clin* 2004 ; 62 : 395-403.
7. Alexandre JA. Les marqueurs biologiques de la dénutrition : place des profils nutritionnels. XXXI<sup>e</sup> colloque national des biologistes des hôpitaux. *Spectra Biol* 2003 ; 129 : 32-4.
8. Bennhold H, Peters H, Roth E. Über einen fall von kompletter analbuminaemia ohne wesentliche klinische krankheitszeichen. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 1954 ; 60 : 630-4.
9. Galliano M, Campagnoli M, Rossi A, *et al.* Molecular diagnosis of analbuminemia : a novel mutation identified in two amerindian and two turkish families. *Clin Chem* 2002 ; 48 : 844-9.
10. Campagnoli M, Rossi A, Palmqvist L, *et al.* A novel splicing mutation causes an undescribed type of analbuminemia. *Biochim Biophys Acta* 2002 ; 1586 : 43-9.
11. Maugeais C, Braschi S, Ouguerram K, *et al.* Lipoprotein kinetics in patients with analbuminemia. Evidence for the role of serum albumin in controlling lipoprotein metabolism. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 1997 ; 17 : 1369-75.
12. Ouzzif Z, Derouiche M. Bisalbuminémie héréditaire chez un patient diabétique et hypertendu. *Ann Biol Clin* 2002 ; 60 : 707-10.
13. Galezowski N, Jouanique-Bayrod C, Dazza F, Gehrig D, Trivin F, Herreman G. Bisalbuminémie révélant une hyperparathyroïdie primaire avec faux kyste du pancréas fistulé. *Rev Med Int* 1997 ; 18 : 720-3.
14. Jaeggi-Groisman SE, Byland C, Gerber H. Improved sensitivity of capillary electrophoresis for detection of bisalbuminemia. *Clin Chem* 2000 ; 46 : 882-3.
15. Kalambokis G, Kitsanou M, Kalogera C, Kolios G, Seferiadis K, Tsianos E. Inherited bisalbuminemia with benign monoclonal gammopathy detected by capillary but not agarose gel electrophoresis. *Clin Chem* 2002 ; 48 : 2076-7.
16. Madison J, Galliano M, Watkins S, *et al.* Genetic variants of human serum albumin in Italy : point mutants and a carboxyterminal variant. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 6476-80.
17. AvRuskin TW, Juan CS, Weiss RE. Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia : a rare example of albumin polymorphism and its rapid molecular diagnosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002 ; 15 : 801-7.
18. Delacour H, Desrame J, Bouhsain S, Bechade D, Lecoules S, Clerc Y. A propos d'une bisalbuminémie. *Ann Biol Clin* 2002 ; 60 : 719-22.
19. Hoang MP, Baskin LB, Wians FHJ. Bisalbuminuria in an adult with bisalbuminemia and nephrotic syndrome. *Clin Chim Acta* 1999 ; 284 : 101-7.
20. Weitkamp LR, Salzano FM, Neel JV, Porta F, Geerdink RA, Tarnoky AL. Human serum albumin : twenty-three genetic variants and their population distribution. *Am Hum Genet* 1973 ; 36 : 381-92.
21. Classification of albumin and proalbumin genetic variants. CISMEL study group on albumin variants. AIPAC Congress, Bologna, 9-13 May 1984. *Rev Fr Transfus Immunohematol* 1985 ; 28 : 353-5.
22. Hardwicke J. An albumin dimer in urine. *Clin Chem* 1985 ; 31 : 478-9.
23. Winter V, Rosenvall A, Heikkilä S, Von Essen R. Acquired bisalbuminemia in staphylococcal endocarditis treated with dicloxacillin. *Scand J Infect Dis* 1992 ; 24 : 811-4.
24. Bismuth C, Crapie P, Guyon A. Bisalbuminémie transitoire sous bêtalactamines lors d'intoxication phalloïdienne. *Nouv Presse Med* 1976 ; 5 : 1696.
25. Levine BB. Immunologic mechanisms of penicillin allergy. A haptene model system for the study of allergic diseases of man. *N Engl J Med* 1966 ; 275 : 1115-25.
26. Guibaud S, Bolot JF, Arnaud P. Transient bisalbuminemia in 12 patients receiving antibiotics in large doses. *Pathol Biol* 1973 ; 7 : 707-11.
27. Rousseaux J, Debeaumont D, Scharfman A, Pommelet P, Dautrevaux M, Biserte G. Bisalbuminémies au cours des pancréatites : modifications structurales de la sérum albumine humaine par les enzymes protéolytiques du pancréas. *Clin Chim Acta* 1976 ; 71 : 35-46.
28. Bradley EL. Complications of chronic pancreatitis. *Surg Clin North Am* 1989 ; 69 : 481-97.
29. Grosdidier J, Boissel P, Bresler L, Poussot D. Le traitement chirurgical des épanchements séreux enzymatiques d'origine pancréatique. *Chirurgie* 1987 ; 113 : 775-9.
30. Tichy M. Complex of IgA1-lambda paraprotein and albumin. *Neoplasma* 1977 ; 24 : 533-6.
31. Harboe M, Folling I. Complex formation between monoclonal IgM and albumin. *Scand J Immunol* 1974 ; 3 : 51-60.