



جامعة سيدي محمد بن عبد الله
Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2020

Thèse N° 024/20

LES BISALBUMINEMIES ACQUISES

EXPÉRIENCE DU LABORATOIRE DE BIOCHIMIE-TOXICOLOGIE DE L'HÔPITAL MILITAIRE MY ISMAIL MEKNÈS (A propos de 6 cas)

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13/01/2020

PAR

M. KHALED AYOUB

Né le 26 Mars 1994 à Rabat

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Bisalbuminémie – Electrophorèse – Syndrome néphrotique
Maladie auto-immune du foie – Cancer du pancréas

JURY

M. MOUDDEN MOHAMMED KARIM..... Professeur de Médecine interne	PRESIDENT
Mme. EL BOUKHRISSI FATIMA..... Professeur agrégé de Biochimie	RAPPORTEUR
M. ER-RAMI MOHAMMED..... Professeur de Parasitologie - Mycologie	JUGES
M. EL KARTOUTI ABDESLAM..... Professeur de Pharmacie clinique	
M. SBITI MOHAMMED..... Professeur agrégé de Microbiologie - Virologie	

PLAN

LISTE DES FIGURES	5
LISTE DES TABLEAUX	7
INTRODUCTION.....	8
PATIENTS ET METHODES.....	10
A. Type, lieu et période d'étude :	11
B. Patients :	11
B.1. OBSERVATION 1 (CAS N° 1) :	11
B.2. OBSERVATION 2 (CAS N° 2) :	12
B.3. OBSERVATION 3 (CAS N°3) :	12
B.4. OBSERVATION 4 (CAS N°4) :	13
B.5. OBSERVATION 5 (CAS N°5) :	14
B.6. OBSERVATION 6 (CAS N°6) :	14
C. Méthodes :	15
C.1. Electrophorèse des protéines sériques :	15
a. Principe :	15
b. Techniques électrophorétiques:	15
1. Electrophorèse sur acétate de cellulose :	16
2. Electrophorèse sur gel d'agarose :	16
3. Electrophorèse capillaire :	20
C.2. Bilan biologique complémentaire :	29
RESULTATS	35
1) Observation 1 (CAS N°1) :	36
2) Observation 2 (CAS N°2) :	39
3) Observation 3 (CAS N°3) :	42
4) Observation 4 (CAS N°4) :	46

5) Observation 5 (CAS N°5) :.....	48
6) Observation 6 (CAS N°6) :.....	51
DISCUSSION	54
I. Electrophorèse des protéines sériques :	55
1. Intérêt physiopathologique :.....	55
1.1. Généralités :.....	55
1.2. Valeur diagnostic :	57
1.3. Valeur pronostique et évaluation des traitements :.....	58
2. Interprétation des résultats :.....	58
2.1. Interprétation des profils électrophorétiques :	58
a. Variations quantitatives :.....	59
b. Variations qualitatives :.....	67
2.2. Valeur sémiologique du protéinogramme :	68
a. Syndrome inflammatoire :	68
b. Maladies hépatiques :.....	70
c. Syndrome néphrotique :.....	72
d. Carence protéique par déperditions digestives :.....	73
e. Grands brûlés :.....	74
f. Déficits en α_1 -antitrypsine (AAT) :.....	74
II. Bisalbuminémie :	75
a. Définition et épidémiologie :.....	75
b. Etiologies	76
i. Bisalbuminémie héréditaires ou permanentes :	76
ii. Bisalbuminémie acquises ou transitoires :.....	77
c. Diagnostic étiologique:.....	80
i. Diagnostic moléculaire ou étude génétique :.....	80

ii. Diagnostic biologique :.....	81
iii. Enquête familiale par électrophorèse :	81
d. Variants génétiques de l'albumine :	81
e. Variants endogènes et exogènes de l'albumine :.....	82
f. Significations et applications pratiques des bisalbuminémies :	83
1. Aspects cliniques :.....	83
2. Aspects thérapeutiques :	83
III. Discussion des résultats :	85
1. Cas de bisalbuminémie associé à une forme chevauchante d'hépatite auto-immune et cholangite sclérosante (CAS N°1):.....	85
2. Cas de bisalbuminémie associé au syndrome néphrotique et hyperlipidémie mixte (CAS N°2) :.....	86
3. Cas de bisalbuminémie associé au syndrome néphrotique induit par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (CAS N°3):.....	87
4. 3 Cas de bisalbuminémie acquises : 2 associés à une tumeur de la tête du pancréas et le troisième dans un contexte d'antibiothérapie par les bêtalactamines (CAS N°4,5 et 6):.....	88
CONCLUSION	90
RESUME.....	93
REFERENCES	98

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Exemple de plaque des protéines sériques sur gel d'agarose.....	18
Figure 2: Appareil d'électrophorèse sur gel d'agarose Hydrasys® de SEBIA.....	19
Figure 3: Représentation schématique d'un appareillage d'électrophorèse capillaire .	21
Figure 4: Principe de l'électrophorèse capillaire, caractérisée par la présence du flux électroosmotique à l'interface entre la paroi du capillaire et le tampon....	22
Figure 5: Système d'électrophorèse capillaire Minicap (SEBIA) et son carrousel à 28 positions	23
Figure 6 : Profil normal d'électrophorèse des protéines sériques	27
Figure 7 : Appareil d'électrophorèse capillaire Capillarys II® de SEBIA.	28
Figure 8 : Tracés de l'électrophorèse des protéines sériques sur Capillarys II® (SEBIA) du cas numéro 1:	37
Figure 9 : Profil électrophorétique du cas numéro 2 à l'admission montrant une bisalbuminémie associée à un syndrome néphrotique.....	41
Figure 10 : Tracés de l'électrophorèse du cas numéro 3 à l'admission montrant une bisalbuminémie associée à un syndrome néphrotique, le dédoublement n'est pas détecté sur le gel d'agarose.....	44
Figure 11 : Tracés de l'électrophorèse du cas numéro 3 ,3 mois auparavant (Absence de bisalbuminémie).....	45
Figure 12 : Profil électrophorétique du cas numéro 4 de la bisalbuminémie associée à une tumeur de la tête du pancréas.....	47
Figure 13 : Profil électrophorétique du cas numéro 5 de la bisalbuminémie associée à une tumeur de la tête du pancréas.....	50

Figure 14 : Tracés de l'électrophorèse du cas numéro 6 de la bisalbuminémie dans un contexte d'antibiothérapie par les bêtalactamines.....	52
Figure 15 : Tracés de l'électrophorèse du cas numéro 6 de la bisalbuminémie dans un contexte d'antibiothérapie par les bêtalactamines après arrêt de l'antibiotique (Absence de bisalbuminémie).	53
Figure 16 : Profil d'électrophorèse des protéines sériques d'une inflammation aigue .	69
Figure 17 : Profil d'électrophorèse des protéines sériques d'une inflammation chronique	70
Figure 18 : Profil d'électrophorèse des protéines sériques d'une insuffisance hépatocellulaire	71
Figure 19 : Profil d'électrophorèse des protéines sériques d'une cirrhose hépatique .	72
Figure 20 : Profil d'électrophorèse des protéines sériques d'un syndrome néphrotique	73
Figure 21 : Profil d'électrophorèse des protéines sériques des déperditions protéiques digestives	73
Figure 22 : Profil d'électrophorèse des protéines sériques des déperditions protéiques chez les grands brûlés	74
Figure 23 : Profil d'électrophorèse des protéines sériques d'un déficit en α_1 – antitrypsine	75

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Bilan biologique du cas numéro 1 à l'admission.....	398
Tableau 2 : Bilan biologique du cas numéro 1, 2 mois après le début du traitement.	39
Tableau 3 : Bilan biologique du cas numéro 1, 5 mois après le début du traitement.	389
Tableau 4 : Bilan biologique du cas numéro 2 à l'admission.....	40
Tableau 5 : Bilan biologique du cas numéro 3 à l'admission.....	43
Tableau 6 : Bilan biologique du cas de la bisalbuminémie numéro 4 à l'admission.	46
Tableau 7 : Bilan biologique du cas de la bisalbuminémie numéro 5 à l'admission.	49
Tableau 8 : Bilan biologique du cas de la bisalbuminémie numéro 6 à l'admission.	51
Tableau 9: Principales étiologies des dysalbuminémies.....	61

INTRODUCTION

Les bisalbuminémies, appelées plus rarement para-albuminémies ou allo-albuminémies sont des pathologies assez rares (fréquence de 1/1000-1/10000), caractérisées par la coexistence chez un même sujet de deux types d'albumine sérique, une normale et l'autre modifiée. Elles se caractérisent par un dédoublement ou un simple épaulement du pic de l'albumine sur le tracé de l'électrophorèse des protéines sériques [1].

La bisalbuminémie peut-être héréditaire permanente ou acquise transitoire [1].

La détection d'une bisalbuminémie est devenue actuellement plus fréquente dans les laboratoires de biologie grâce à l'utilisation de l'électrophorèse capillaire.

Si auparavant le sujet de bisalbuminémies ne constituait qu'une curiosité biochimique, maintenant il revêt plusieurs intérêts en pratique clinique, et dans le domaine de la recherche.

Il n'y a pas de consensus en ce qui concerne l'innocuité des états de bisalbuminémies. Certains auteurs suggèrent que ces états sont sans conséquence clinique, d'autres pensent que les modifications de l'albumine sérique humaine pourraient retentir sur le fonctionnement physiologique du corps humain. A ce jour, des états comme le diabète type 2, la gammopathie monoclonale de signification indéterminée, le myélome multiple, la sarcoïdose, la maladie d'Alzheimer ... ont été associées aux bisalbuminémies. Ces associations ont elles une relation cause-effet ou sont-elles le simple fruit du hasard?

Dans le domaine de la recherche, la découverte des bisalbuminémies a permis de mieux comprendre l'albumine sérique humaine, ainsi que les conséquences de ses variations [2].

Ce travail présente 06 cas de bisalbuminémie colligés au laboratoire de biochimie-toxicologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail (HMMI) de Meknès, et vise principalement à lever l'ambiguïté sur un sujet d'actualité très intéressant mais sous-estimé car peu connu dans le domaine médical, et à ajouter nos constatations aux données de la littérature relatives à ce sujet.

PATIENTS

ET METHODES

A. Type, lieu et période d'étude :

C'est une étude rétrospective descriptive intéressant 6 cas de bisalbuminémies identifiés sur environ 35000 électrophorèses des protéines sériques pratiquées au service de biochimie-toxicologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail (HMMI) de Meknès sur une période de 10 ans (2009–2019).

B. Patients :

B.1. OBSERVATION 1 (CAS N° 1) :

Il s'agit d'une patiente de 20 ans célibataire, hospitalisée au mois de novembre 2009 pour altération de l'état général avec ictère.

L'interrogatoire retrouvait pour antécédents un ictère apparus depuis 6 mois avec amaigrissement de 7kg en une semaine.

L'examen clinique mettait en évidence un abdomen souple, un ictère cutanéomuqueux et une cachexie apyrétique.

Les examens radiologiques (tomodensitométrie thoracoabdominale et la bili-IRM), biologiques (bilan hépatique, bilan lipidique, bilan inflammatoire, bilan protidique, lipasémie, les marqueurs tumoraux et un bilan immunologique) et histologiques ont permis de conclure à une forme chevauchante d'hépatite auto-immune et cholangite sclérosante.

Une bisalbuminémie a été révélée sur le tracé électrophorétique réalisé sur Capillarys de Sebia.

La mise sous traitement immunosuppresseur (azathioprine et prednisone) a entraîné sa disparition progressive. Ce qui a permis d'exclure la nature héréditaire de la bisalbuminémie.

B.2. OBSERVATION 2 (CAS N° 2) :

Il s'agit d'un patient de 33 ans admis au service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail (HMMI) de Meknès pour syndrome œdémato-ascitique évoluant dans un contexte d'altération de l'état général.

L'examen Clinique objective un patient normotendu avec des œdèmes des membres inférieurs et des régions déclives.

Un bilan biologique a objectivé un syndrome néphrotique sans insuffisance rénale.

L'électrophorèse des protéines sériques réalisée sur le Minicap® Flex Piercing de la société Sebia révèle une bisalbuminémie associée à une hyperalpha-1globulinémie avec, une hyperalpha-2globulinémie, une hypobêta-1globulinémie, une hyperbêta-2globulinémie et une hypogammaglobulinémie.

Le patient est mis sous diurétiques en attendant la ponction biopsie rénale.

Les antécédents du patient, et l'installation progressive de la bisalbuminémie a permis d'exclure le caractère héréditaire de la bisalbuminémie pour retenir le caractère acquis. L'enquête étiologique a permis d'écartier également les causes habituelles de bisalbuminémie acquise.

B.3. OBSERVATION 3 (CAS N°3) :

Il s'agit d'une patiente de 42 ans, hospitalisée au service de Médecine Interne de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès pour spondylarthrite ankylosante récemment diagnostiquée, et qui a présenté un syndrome œdémateux généralisé au décours d'un traitement par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Un bilan biologique a objectivé un syndrome néphrotique sans insuffisance rénale, et l'électrophorèse des protéines sériques réalisée sur Capillarys® II (Sebia) a révélé une bisalbuminémie.

Le médicament incriminé, le méloxicam, a été arrêté et un traitement anti protéinurique par corticoïdes et diurétiques a été démarré. L'évolution était marquée par une rémission complète sur le plan clinique et biologique avec disparition des œdèmes et régression de la protéinurie, de l'hypoprotidémie et de l'hyperlipidémie. Cependant, des investigations supplémentaires n'ont pas pu être effectuées vu que la patiente était sortie de l'hôpital et perdue de vue.

Etant donné qu'une électrophorèse des protéines sériques antérieure était normale (Figure 11), la nature héréditaire de la bisalbuminémie était exclue. L'enquête étiologique clinico-biologique a permis d'écartier également les causes habituelles de bisalbuminémie acquise.

B.4. OBSERVATION 4 (CAS N°4) :

Il s'agit d'un patient âgé de 66 ans, tabagique et éthylique chronique sevré depuis 1 an, hospitalisé pour altération de l'état général avec ictère cholestatique. Le bilan biologique objectivait une cholestase ictérique avec une légère cytolyse et un syndrome inflammatoire. Les marqueurs tumoraux étaient positifs. La fonction rénale était conservée et la protidémie était à 62 g/l avec, à l'électrophorèse capillaire des protéines, une bisalbuminémie. La tomodensitométrie thoracoabdominale mettait en évidence une tumeur de la tête du pancréas avec absence d'adénopathies.

B.5. OBSERVATION 5 (CAS N°5) :

Patient âgé de 55 ans, sans antécédents pathologiques notables, admis pour ictère d'allure cholestatique avec douleurs abdominales et prurit. Les examens biologiques réalisés durant son hospitalisation montrent un syndrome de cholestase ictérique avec une cytolyse hépatique et un syndrome inflammatoire. La fonction rénale et l'ionogramme étaient conservés, et la protidémie était à 76 g/l (64–83). Un dédoublement asymétrique de la bande d'albumine simulant une bisalbuminémie a été retrouvé sur le protidogramme effectué par électrophorèse capillaire sur Capillarys II. Le CA 19–9 et l'ACE étaient positifs alors que l'AFP était normale. Enfin, le scanner mettait en évidence une tumeur de la tête du pancréas non opérable.

B.6. OBSERVATION 6 (CAS N°6) :

Patiente âgée de 40 ans, admise dans le cadre d'un cholangiocarcinome, a été mise sous amoxicilline–acide clavulanique pour une infection respiratoire haute pendant son hospitalisation. Les examens biologiques ont révélé une cholestase ictérique avec une légère cytolyse hépatique, une insuffisance rénale, une hyperlipidémie mixte. La protidémie était à 72 g/l avec, à l'électrophorèse, une bisalbuminémie à 7,6 % et à 37,2% qui a complètement régressé sur le protidogramme de contrôle réalisé après l'arrêt de l'antibiotique. La tomодensitométrie thoracoabdominale mettait en évidence une tumeur de la voie biliaire principale et l'étude anatomopathologiste montrait un cholangiocarcinome.

C. Méthodes :

C.1. Electrophorèse des protéines sériques :

a. Principe :

L'électrophorèse est une méthode d'analyse qui repose sur le fait que des particules chargées électriquement se déplacent lorsqu'elles sont soumises à l'action d'un champ électrique. Elle permet donc de séparer les molécules chargées contenues dans un mélange en fonction de leurs caractéristiques physico-chimiques propres (point isoélectrique, mobilité électrophorétique, taille, masse) et des caractéristiques du milieu dans lequel se déroule la séparation (solide ou liquide, pH, force ionique, électroendosmose).

Appliquée aux liquides biologiques, l'électrophorèse permet de séparer leurs constituants protéiques en différentes fractions dont les concentrations, exprimées en valeur relative ou absolue après mesure de la concentration des protéines totales, peuvent donner lieu à des interprétations clinico-biologiques. En routine de biologie médicale, cette méthode s'applique au sérum, aux urines et au liquide céphalorachidien (LCR) [48].

b. Techniques électrophorétiques:

Au laboratoire de biologie médicale, il existe un grand nombre de techniques électrophorétiques utilisées qui ont connu une évolution considérable au fil du temps, en termes de support, rapidité et sensibilité.

Le laboratoire de biochimie de l'hôpital militaire Moulay Ismail (HMMI) de Meknès a connu ce type d'évolution durant la période d'étude puisqu'il est passé de l'utilisation de l'acétate de cellulose en manuel, au gel d'agarose sur automate puis enfin au capillaire :

✓ *2000-2002* : L'acétate de cellulose a été utilisé comme support,

- ✓ *2003-2007* : Le gel d'agarose a été introduit au laboratoire grâce à l'acquisition d'un automate semi-automatique l'Hydrasys® de SEBIA.
- ✓ *Depuis avril 2007* : La technique d'électrophorèse capillaire (EC) est employée sur des systèmes entièrement automatisés le Capillarys® (SEBIA) et depuis 2017 sur le Minicap Flex piercing® (SEBIA).

1. Electrophorèse sur acétate de cellulose :

C'est une technique manuelle qui fait appel à un matériel simple : l'échantillon est déposé au milieu d'une bande d'acétate de cellulose imbibée de solution tampon, les extrémités de la bande plongent dans deux réservoirs de tampon séparés dans lesquels sont placées les électrodes [3].

Une fois le courant passe les protéines migrent à des vitesses différentes pour former finalement des bandes séparées. Après un traitement (fixation, coloration/décoloration, transparisation...), les bandes peuvent être analysées qualitativement par un examen visuel ou quantitativement par une intégration densitométrique afin d'obtenir un tracé électrophorétique [4].

2. Electrophorèse sur gel d'agarose :

Dans ce cas, la séparation se produit sur un support : le gel d'agarose (Figure 1). Ce dernier offre une meilleure sensibilité et une meilleure résolution des fractions protéiques par rapport à ses prédécesseurs (papier, amidon, acétate de cellulose).

Les échantillons sont déposés à l'aide d'une micropipette ou d'une pipette de transfert dans des encoches créées dans le gel à partir d'un gabarit lors du coulage. Grâce à leur densité, les échantillons sont submergés dans la solution tampon et demeurent dans les puits.

L'appareil d'électrophorèse (Figure 2) est branché à une source de courant continu direct et mis sous tension. Les molécules chargées contenues dans les échantillons pénètrent alors le gel à travers des capillaires. Les molécules dont la

charge nette est négative migrent vers l'électrode positive de l'appareil d'électrophorèse (anode), alors que les molécules dont la charge nette est positive migrent vers l'électrode négative (cathode). Dans une certaine fourchette, plus le champ électrique est fort, plus les molécules migrent rapidement. Le tampon sert à la fois de conducteur à l'électricité et de contrôle du pH.

En effet, le pH influence la charge et la sensibilité des molécules biologiques. L'électrophorèse sur gel d'agarose (Hydrasys®) est une technique semi-automatisée permettant la migration et la séparation des protéines sériques en tampon alcalin (pH = 9,2) sur un gel d'agarose (Hydragel® protéine 15/30 ou Hydragel® protéine 54). Les protéines sont séparées en six fractions : albumine, alpha-1 globulines, alpha-2 globulines, bêta-1 globulines, bêta-2 globulines et gammaglobulines. Ces protéines séparées sont colorées par une solution d'amidoschwarz et l'excès de colorant est éliminé en milieu acide. La densitométrie (à 570 nm) donne une quantification relative précise de chaque zone individualisée [5].

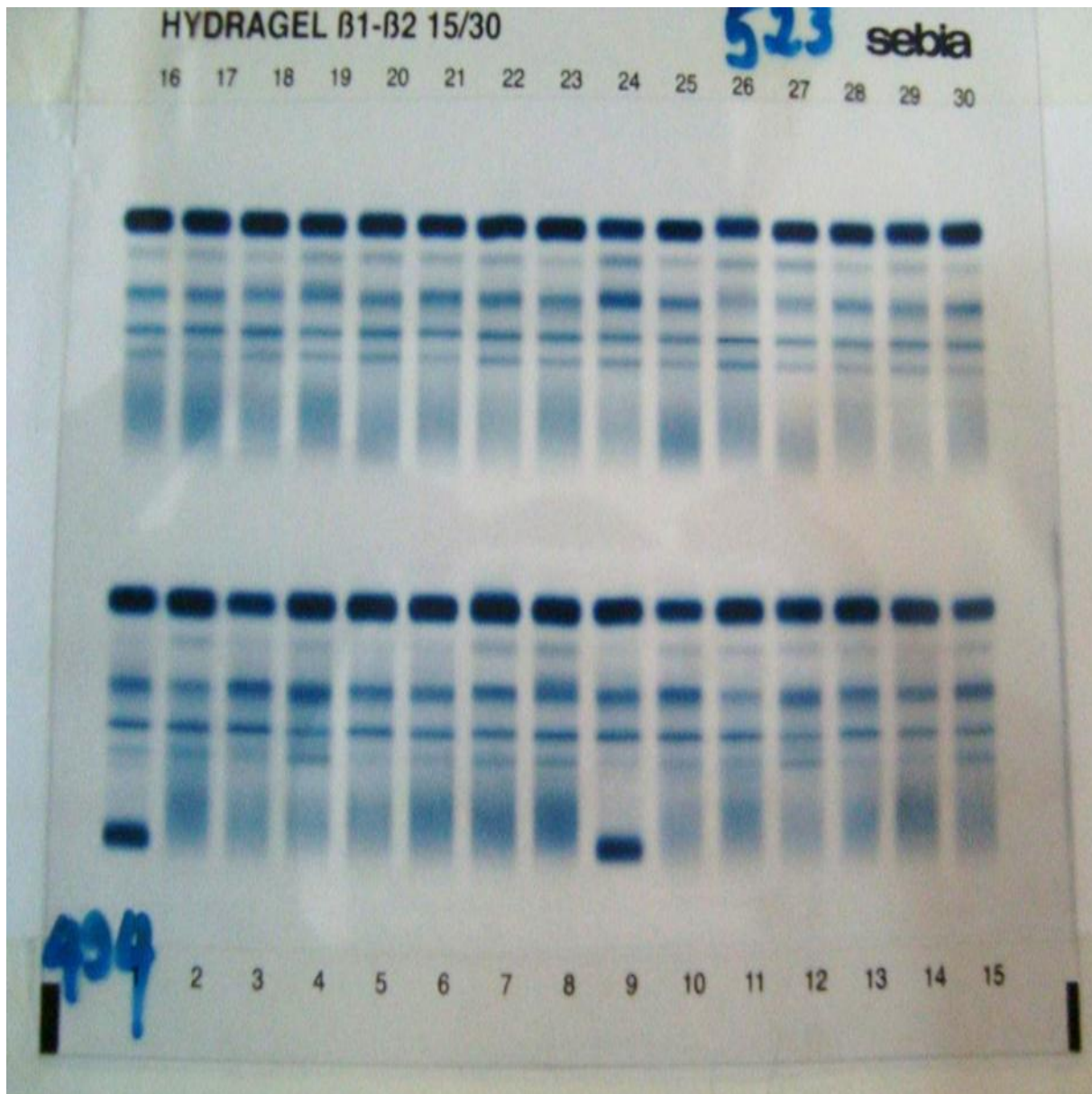


Figure 1: Exemple de plaque des protéines sériques sur gel d'agarose.



Figure 2: Appareil d'électrophorèse sur gel d'agarose Hydrasys® de SEBIA.

3.Électrophorèse capillaire :

i.Principe :

L'invention de l'électrophorèse capillaire remonte à la fin des années 1960, quand Hjertén puis Everaerts et Keulemans réussirent à contrôler les problèmes de convection, liés à l'effet Joule et rencontrés en électrophorèse sur support solide, en réalisant l'électrophorèse dans des tubes en Téflon [6] [7].

Classiquement, l'électrophorèse capillaire est pratiquée dans un capillaire de silice fondue recouvert d'une couche de polyimide de 20 à 200 μm de diamètre interne et de 20 à 200 cm de longueur. Le capillaire, placé dans un système de thermostatisation, est rempli d'une solution tampon et plonge dans deux réservoirs contenant cette même solution. Chaque réservoir est connecté à une électrode reliée à un générateur de courant. Une forte différence de potentiel (plusieurs milliers de volts) est appliquée aux bornes de chaque capillaire pour séparer les molécules sur la base de leur rapport charge/masse. L'appareillage comporte également un système de détection qui est effectuée par un système optique : une lampe au deutérium (Figure 3) [6] [8].

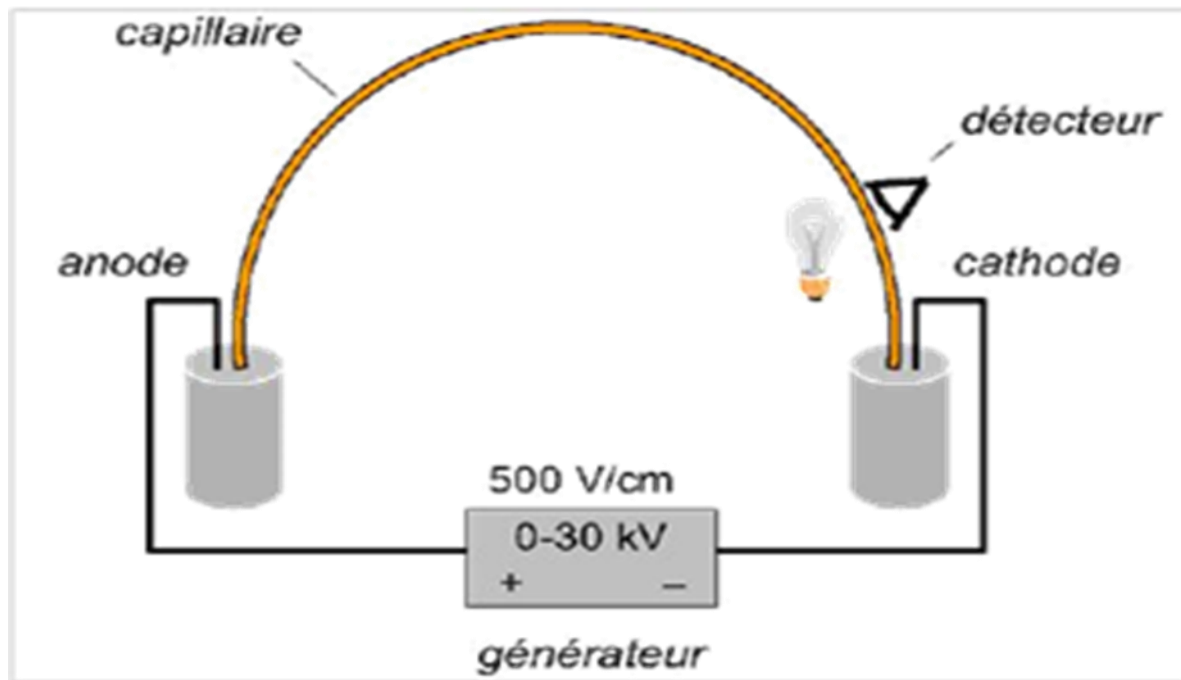


Figure 3: Représentation schématique d'un appareillage d'électrophorèse capillaire [6].

Cette technique, basée sur une séparation électrocinétique, est caractérisée par l'interface solide-liquide entre la paroi du capillaire en silice et l'électrolyte qui le remplit. En fonction du pH du tampon, les groupements silanols de la silice s'ionisent, conférant à la paroi des charges négatives à l'origine du flux électro-osmotique, plus ou moins important, orienté vers la cathode [6] [7].

D'autre part, chaque molécule chargée est caractérisée par sa propre mobilité électrophorétique dans un tampon de pH donné, celle-ci étant fonction de la charge, taille et forme de la molécule et de la viscosité du tampon [6] [7].

Dans un tampon de pH donné, les molécules chargées sont alors séparées en fonction du flux électrophorétique, dépendant de la mobilité électrophorétique de la molécule et du champ électrique appliqué, et en fonction du flux électro-osmotique (Figure 4) [6] [7].

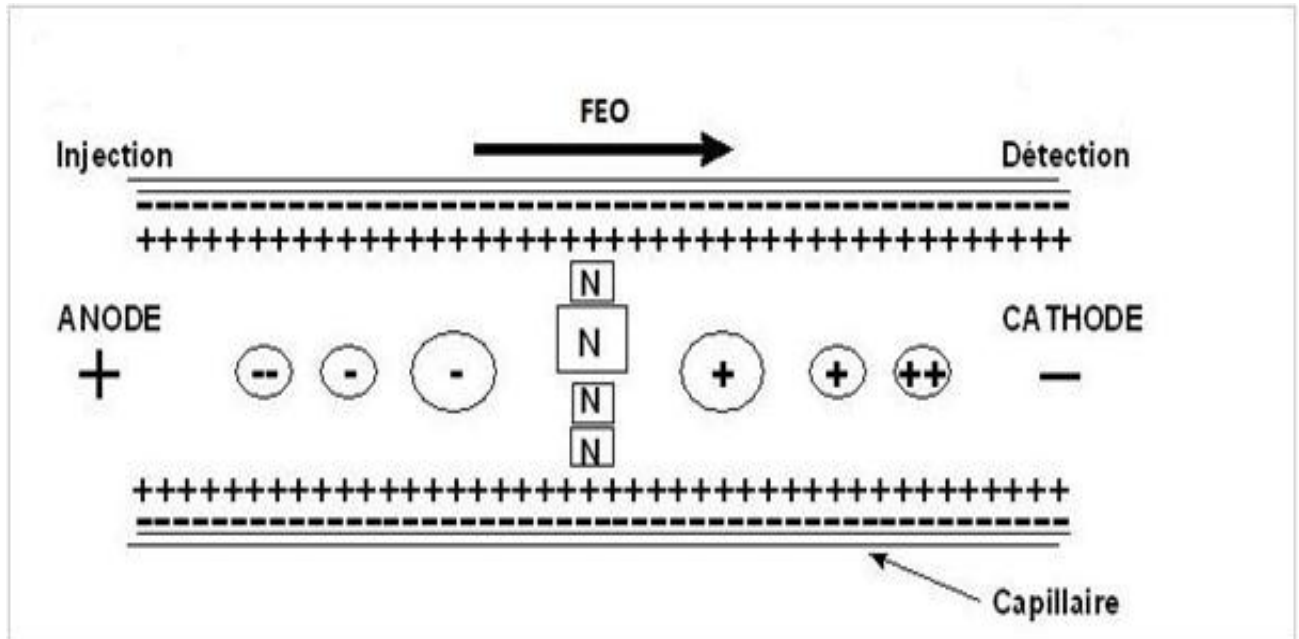


Figure 4: Principe de l'électrophorèse capillaire, caractérisée par la présence du flux électroosmotique à l'interface entre la paroi du capillaire et le tampon.

ii. Appareillage : système Minicap Flex piercing SEBIA :**ii.1. Matériels et réactifs :**

L'automate Minicap® (Figure 5) assure l'analyse sur 2 capillaires en parallèle, permettant 2 analyses simultanées. Il s'agit de capillaires en silice fondue de diamètre interne inférieur à 100 µm. Les échantillons à analyser sont placés sur un carrousel, ce dernier comportant 28 positions.

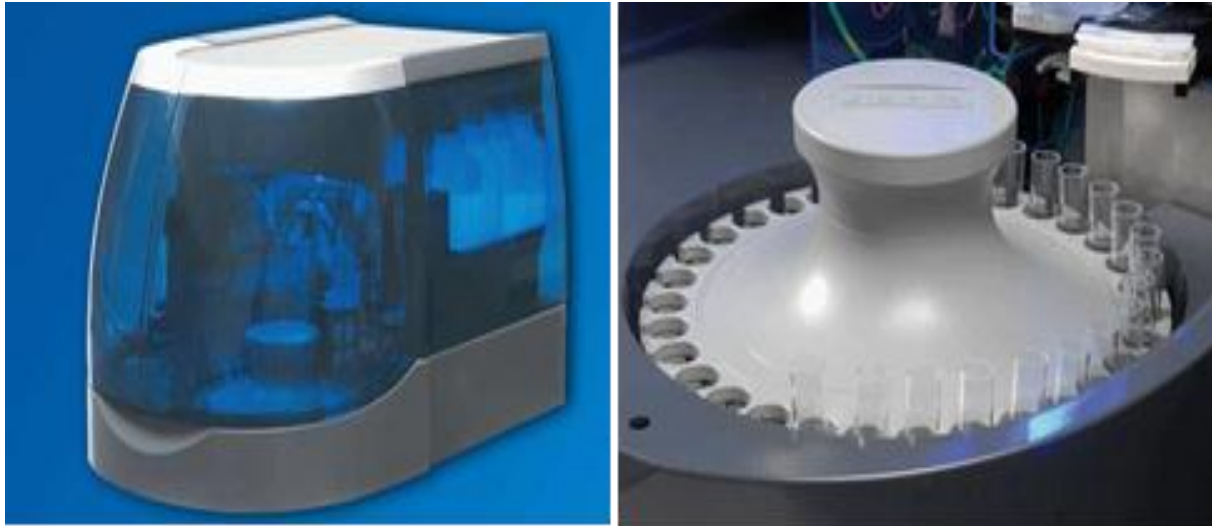


Figure 5: Système d'électrophorèse capillaire Minicap (SEBIA) et son carrousel à 28 positions [9].

Les kits MINICAP PROTEIN(E) fournissent différents réactifs nécessaires à l'analyse [9]:

- Tampon basique (pH 9,9)
- Solution de lavage concentrée contenant de la soude caustique
- Cupules réactif
- Filtres à usage unique, pour filtration du tampon, de la solution de lavage et de l'eau distillée ou déminéralisée
- Boîtes pour cupules usagées, permettant la récupération automatique des cupules réactives usagées
- Etiquettes code-barres pour identification des échantillons.

ii.2. Echantillons analysés :

- Prélèvements :

Le prélèvement sanguin destiné à la réalisation de l'électrophorèse des protéines sériques est recueilli sur tube sec (bouchon rouge). Le patient doit être à jeun.

Il est obtenu par ponction veineux au niveau du pli du coude chez la population générale. Chez l' hémodialysé le prélèvement se fait à partir du branchement, la ponction veineuse est proscrite pour préserver le lit vasculaire aux fistules.

L'analyse est réalisée sur sérum après centrifugation à 3000 tours/min pendant 15min.

Il faut éviter l'utilisation du plasma afin d'éviter l'apparition d'un pic supplémentaire dans la région β_2 - γ secondaire à la migration de fibrinogène, et l'apparition d'un aspect de dédoublement de la zone alpha-2 globulines et l'augmentation de bêta-1 globulines liée à l'hémolyse (complexe haptoglobine-Hb en alpha-1 globulines et Hb libre en bêta-1 globulines).

- Transport et acheminement :

De préférence les analyses sont réalisées sur des échantillons frais non congelés (conservés 8 jours maximum à +2°C à +8°C), sinon congelés à -20°C dans les 24h suivant le prélèvement. Dans la plupart du temps, le transport se fait dans l'immédiat au laboratoire dans un sac isotherme.

ii.3. Technique analytique :

C'est une technique de séparation électrocinétique effectuée dans un tube de diamètre interne inférieur à 100 μm rempli d'un tampon composé d'électrolytes.

Le système MINICAP utilise le principe de l'électrophorèse capillaire en solution libre.

Dans un tampon de pH basique, il permet la séparation de molécules chargées en fonction du flux électrophorétique et du flux électro-osmotique.

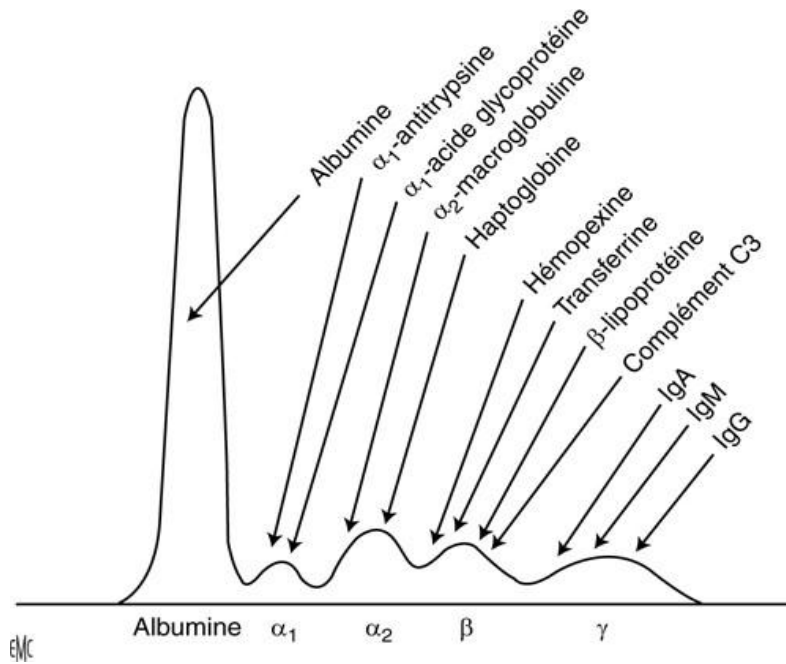
Le système MINICAP comprend 2 capillaires en parallèle, permettant 2 analyses simultanées. Sur ce système, l'injection dans les capillaires, de l'échantillon (dilué dans le tampon d'analyse) est effectuée par aspiration à l'anode. La séparation est ensuite réalisée en appliquant une différence de potentiel de plusieurs milliers de volts aux bornes de chaque capillaire. La détection directe des protéines est effectuée à 200 nm côté cathode.

Avec le tampon utilisé à pH basique (pH= 9,9) l'ordre de migration des protéines sériques est le suivant : gamma globulines, bêta-2 globulines, bêta-1 globulines, alpha-2 globulines, alpha-1 globulines et albumine.

Le système MINICAP assure l'analyse protéique selon les étapes suivantes :

- L'identification des échantillons par un système de lecture code-barres des tubes de prélèvement.
- Prélève les échantillons de sérum directement des tubes.
- Effectue la dilution de ces échantillons dans une cupule réactive à usage unique qui inclut la cuve anodique.
- Injecte les échantillons dans les capillaires par mise en contact d'une extrémité des capillaires avec les échantillons dilués, puis aspiration à l'intérieur de chaque capillaire d'un très faible volume d'échantillon dilué.
- Effectue la migration à température constante (35,5°) à l'aide d'un système à effet Peltier.
- Détecte par spectrophotométrie d'absorbance, à l'aide d'une cellule de détection, les fractions séparées.
- Après l'analyse, les capillaires sont immédiatement lavés par une solution de lavage puis remplie par tampon, pour préparer l'analyse suivante.

- La technique est équipée d'un logiciel de lecture PHORESIS® installé sur l'ordinateur du système et permettant le traitement des résultats : identification automatique des fractions obtenues, quantification directe par une mesure en ligne de l'absorption à la cathode à une longueur d'onde de 200 nm, ensuite les profils électrophorétiques sont analysés visuellement pour détecter les anomalies en les comparant à un profil électrophorétique témoin intégré dans le système PHORESIS®.
- Cependant, la séparation des protéines sériques par électrophorèse capillaire (200 nm) aboutit à l'individualisation de 6 fractions (Figure 6) avec de l'anode à la cathode la fraction albumine qui inclut la fraction pré-albumine, puis les fractions des globulines alpha-1, alpha-2, bêta-1, bêta-2, et enfin gamma. La composition de chacune de ses fractions est la suivante [48] :
 - Dans la fraction albumine : l'albumine et le complexe transthyréline-retinol binding protein (TTR-RBP).
 - Dans la fraction alpha-1 : l'orosomucoïde et l'alpha1 antitrypsine.
 - Dans la fraction alpha-2 : l'haptoglobine, l'alpha2 macroglobuline et une faible concentration d'IgA.
 - Dans la fraction bêta : 40% des IgA totales et les pics bêta-1 de la transferrine et bêta-2 de la protéine C3 du système de complément.
 - Dans la fraction gamma : est sous forme d'un continuum d'allure gaussienne 95% des IgG et IgM et 60% des IgA.



Les valeurs usuelles sont :	
Albumine	46 - 50 %
Alpha 1 globulines	2 - 4%
Alpha 2 globulines	8 - 10%
Bêta 1 globulines	3 - 5%
Bêta 2 globulines	2 - 5%
Gamma globulines	26 - 30%

Figure 6 : Profil normal d'électrophorèse des protéines sériques [10].

iii. Appareillage : Système Capillarys II® :

C'est un système multiparamétrique de seconde génération mis sur le marché en 2001 et ayant connu des améliorations depuis ce jour jusqu'à aujourd'hui. Ce système permet la séparation de nombreux paramètres biologiques dont les protéines sériques (figure 7).



Figure 7 : Appareil d'électrophorèse capillaire Capillarys II® de SEBIA.

Le système Capillarys comprend huit capillaires parallèles en silice fondue de diamètre égal à $25\mu\text{m}$, et de 18 cm de longueur. Les capillaires sont protégés par une gaine d'Aluminium. Le principe est l'électrophorèse capillaire de zone en veine liquide. L'analyse se produit simultanément dans les huit capillaires dans un tampon alcalin de $\text{pH}=10$, et sous un voltage élevé et constant de 9000V appliqué aux extrémités de chaque capillaire. L'injection des échantillons (dilution 1/10 dans le tampon) dans le capillaire est effectuée à l'anode par aspiration.

La migration est contrôlée par l'effet Peltier à 35,5°C, ce qui permet d'éviter les problèmes éventuels liés à certaines cryoglobulines susceptibles de précipiter à température ambiante. La détection directe des protéines est effectuée à 200 nm (longueur d'absorption des liaisons peptidiques) côté cathode. Le système optique est constitué d'une lampe à deutérium et un filtre UV à 200 nm. L'alimentation des échantillons se fait en continu, avec identification des tubes primaires par un code à barre intégré. Le pilotage de l'appareil s'effectue grâce à un ordinateur dans lequel est installé un logiciel de lecture PHORESIS®. Pour l'électrophorèse des protéines sériques, Capillarys® (Sebia) utilise le kit β_1 - β_2 +®. Le kit est constitué d'un tampon d'analyse à pH=10, une solution de lavage concentrée contenant de la soude caustique, des barrettes de dilution à usage unique pour la dilution des échantillons de sérum par l'automate et des filtres à usage unique pour les flacons de réactifs. Après migration, six fractions sont séparées dans l'ordre suivant : gammaglobulines, bêta-1globulines et bêta-2 globulines, alpha-1globulines et alpha-2 globulines, et albumine (Figure 6).

C.2. Bilan biologique complémentaire :

Pour l'étude des cas de bisalbuminémies, un bilan biologique a été demandé par le médecin traitant et réalisé au laboratoire de l'hôpital militaire Moulay Ismail (HMMI) de Meknès comprenant selon les cas:

➤ **Bilan biochimique :**

- ✓ Bilan rénal : urée ; créatinine ; ionogramme sanguin ; protéinurie.
- ✓ Bilan lipidique : cholestérol total, triglycéride, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol.

- ✓ Bilan hépatique : aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT), gamma-glutamyl transpeptidases (γ GT), phosphatases alcalines, la bilirubine, et sérologies de l'hépatite HVB et HVC.
 - ✓ Protéine C réactive (CRP).
 - ✓ Bilan pancréatique : Lipasémie, amylasémie.
 - ✓ Bilan immunologique : anticorps anti-muscle lisse, auto-anticorps antinucléaire, anticorps anti-mitochondries, anticorps antiliver kidney microsomes...
 - ✓ Marqueurs tumoraux : antigène carbohydre 19-9 (CA 19-9), antigène carcino-embryonnaire (ACE), alpha-foetoprotéine (AFP) ...
- **Bilan hématologique** : Numération de la formule sanguine (NFS), Vitesse de sédimentation (VS) et le taux de prothrombine (TP).

C.2.1. Bilan biochimique :

a) Bilan rénal :

Le bilan rénal comporte le dosage concomitant de l'urée et créatinine plasmatique et évaluation de la filtration glomérulaire [11].

- ❖ La créatinine : provient de la dégradation musculaire de la créatine. Celle-ci est nécessaire pour produire de l'énergie lors de la contraction musculaire ; sa transformation en créatinine est relativement constante et dépendante de la masse musculaire. Son dosage se fait par technique de Jaffé (colorimétrique à l'acide picrique).
- ❖ L'urée : principale forme d'élimination des déchets azotés à partir des protéines et des acides aminés. Elle est synthétisée dans le foie lors de la dégradation d'acides aminés. Son dosage se fait par méthode enzymatique colorimétrique à l'uréase.

- ❖ L'ionogramme sanguin comprend le dosage par électrode sélective des ions : natrémie (Na^+), kaliémie (K^+), chlorémie (Cl^-).
- ❖ Le dosage de la protéinurie permet d'évaluer l'intégrité du glomérule rénal. Les protéines sont normalement non détectables dans les urines, mais leur recherche peut être effectuée et prescrite par le médecin. Elle est réalisée par une bandelette réactive. En cas de résultats positifs, une protéinurie des 24 heures permet de mesurer de façon plus précise la quantité de protéines dans les urines. Si l'albumine passe dans les urines (albuminurie), la fonction rénale est perturbée. Ces examens sont demandés en particulier dans la recherche d'un syndrome néphrotique, dans le suivi du diabète ou encore lors du suivi de la femme enceinte pour dépister notamment une hypertension gravidique ou pré-éclampsie [11].

- **Valeurs usuels du bilan rénal :**

- Urémie : 2,5–8,3 mmol/L ou 0,15–0,50 g/L.
- Créatininémie : 7–14 mg/L chez l'homme, 5–12mg/l chez la femme.
- Clairance de la créatinine : 80–120 mL/min.
- Urée urinaire : 200–500 mmol/24 h ou 12–30 g/24 h.
- Créatinine urinaire : 9–16 mmol/24 h ou 220 $\mu\text{mol}/\text{kg}/24 \text{ h}$.
- Ionogramme sanguin :
 - Sodium: 138–142 mmol/L;
 - Potassium: 3,6–4,5 mmol/L;
 - Chlore: 95–110 mmol/L;
 - Albumine sérique: 33–52 g/L.

- **Réalisation :**

Les dosages sanguins (urémie, créatininémie, ionogramme...) sont effectués sur un prélèvement sanguin réalisé par ponction veineuse au pli du coude dans un tube hépariné [11].

Les dosages urinaires sont pratiqués sur un échantillon d'urines des 24 heures, notamment pour la recherche de la protéinurie [11].

- b) **Bilan lipidique :**

Le bilan lipidique détermine la concentration dans le sang du [12]:

- ❖ Cholestérol total, qui correspond à la somme des différentes fractions de cholestérol (libre et estérifié) ;
- ❖ Cholestérol lié aux LDL (LDL-cholestérol, ou LDLc), qui est transporté du tube digestif vers les organes, en particulier les parois des artères où il peut s'accumuler et former la plaque d'athérome ; c'est pour cette raison qu'il est communément appelé "mauvais cholestérol" ;
- ❖ Cholestérol lié aux HDL (HDL-cholestérol, HDLc), qui quitte les organes pour aller vers le foie où il est transformé en acides biliaires qui seront excrétés par les voies biliaires dans l'intestin, ce qui l'empêche de se fixer dans les tissus et les parois des vaisseaux, constituant ainsi le "bon cholestérol" ;
- ❖ Triglycérides sont des esters du glycérol et de trois acides gras à longue chaîne, ils proviennent des aliments et sont en partie synthétisés dans le foie.

- **Valeurs normales du bilan lipidique chez un adulte sans facteur de risque :**

- Cholestérol total < 2,0 g/L (< 5,2mmol/L)
- Triglycérides < 1,5 g/L (1,7mmol/L)
- LDL-cholestérol < 1,6 g/L (4,1 mmol/L)
- HDL-cholestérol > 0,4 g/L (> 1,0 mmol/L).

- **Réalisation :**

L'exploration d'une anomalie lipidique s'effectue par prélèvement de sang veineux. Il est obligatoire d'être à jeun au moins 12 heures avant le prélèvement. Il est également important d'éviter la prise d'alcool pendant les 3 jours qui précèdent l'examen [12].

Les mesures doivent être effectuées à distance d'une infection aiguë et en connaissance des traitements médicamenteux pouvant interférer sur le résultat des dosages [12].

- c) **Bilan hépatique :**

Un bilan hépatique consiste à doser certaines enzymes ou certaines substances transformées ou fabriquées par le foie afin d'apprécier le bon fonctionnement et le métabolisme du foie [13].

Les principaux tests biologiques hépatiques réalisés couramment sont les dosages des transaminases, de la gamma-glutamyl transpeptidase (γ GT), des phosphatases alcalines et de la bilirubine totale, conjuguée et non conjuguée [13].

- **Valeurs normales de référence du bilan hépatique :**

- Aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT) : 5–35 UI/L.
- Bilirubine conjuguée : < 4 mg/L.
- Bilirubine non conjuguée : < 10 mg/L.
- Gamma-glutamyl transpeptidase (γ GT) : 8–35 UI/L.
- Phosphatase alcaline : 30–100 UI/L.

- **Réalisation :**

Le bilan hépatique est réalisé sur prélèvement de sang veineux hépariné. Il est préférable d'être à jeun et il est important de signaler tout traitement en cours car de nombreux médicaments modifient les marqueurs hépatiques [13].

d) Protéine C réactive (CRP) :

La protéine C réactive (CRP) est produite par les hépatocytes en réponse aux cytokines inflammatoires comme l'interleukine 6. Cette protéine est un marqueur hautement sensible de l'inflammation. Le dosage est réalisé sur Cobas® 6000 (Roche Diagnostic) par méthode immunoturbidimétrique sur plasma hépariné.

Les valeurs usuelles sont inférieures à 5 mg/l.

C.2.2.Bilan hématologique :**Vitesse de sédimentation :**

La vitesse de sédimentation correspond à la vitesse nécessaire aux hématies, ou globules rouges, pour sédimenter et se déposer au fond d'un tube à essai. En pratique, le sang est rendu incoagulable et placé dans un tube à essai. On observe, alors, la vitesse à laquelle les globules rouges tombent et se déposent dans le fond du tube.

Elle nécessite la réalisation d'une prise de sang dans une veine du pli du coude. Il est préférable d'effectuer cet examen en étant à jeun et, si possible, en dehors de la période menstruelle.

Le prélèvement ainsi effectué est conservé dans un tube renfermant une substance anticoagulante (1 volume de citrate de sodium pour 4 volumes de sang). Le tube est positionné verticalement. La vitesse de sédimentation est alors évaluée en hauteur de cellules sédimentées : la mesure s'effectue au bout d'une heure et de deux heures. Elle s'effectue en millimètres de dépôt.

- Chez la femme, la vitesse de sédimentation à la première heure doit être comprise entre 4 mm et 8 mm. La vitesse de sédimentation à la 2e heure doit être inférieure à 20 mm. La vitesse de sédimentation augmente physiologiquement avec l'âge et au cours de la grossesse.
- Chez l'homme, la vitesse de sédimentation normale, à la première heure, doit être comprise entre 3 mm et 6 mm.

RESULTATS

1) Observation 1 (CAS N°1) :

Le bilan biologique objectivait une cholestase ictérique avec cytolyse hépatique : GGT à 1423 U/L, PAL à 913 U/L, bilirubine totale à 223 mg/l, ALAT à 1386 U/L, ASAT à 971 U/L, une hyperlipidémie mixte : cholestérol total à 6,62 g/l, LDL-cholestérol à 6,18 g/l, HDL-cholestérol à 0,24 g/l, triglycérides à 1,71 g/l et un syndrome inflammatoire : CRP à 2,7 mg/l, vitesse de sédimentation à 50 mm à la première heure. La protidémie était à 66 g/l, l'albuminémie à 31 g/l et le taux de prothrombine à 65%. La lipasémie et les marqueurs tumoraux étaient normaux (tableau 1).

L'électrophorèse capillaire des protéines sériques montrait deux pics d'albumine quantitativement égaux avec une discrète hypergammaglobulinémie (Figure 8a). Ce dédoublement n'a pas été détecté sur gel d'agarose. L'immunofixation des protéines sériques était normale.

Les sérologies virales A, B et C étaient négatives. La recherche d'auto-anticorps antinucléaires a été positive alors que celle des anticorps anti-mitochondries, anti-muscle lisse et antiliver kidney microsomes (LKM1) a été négative. La tomodensitométrie thoracoabdominale montrait une importante hépatomégalie homogène. La bili-IRM était en faveur de séquelles de cholangite sclérosante avec absence d'obstacle dans les voies biliaires principales et accessoires. La biopsie hépatique concluait à une hépatite auto-immune. Devant ces résultats, le diagnostic d'une forme frontière hépatite auto-immune et cholangite sclérosante a été retenu. La patiente a été mise sous azathioprine et prednisone. Deux mois après, le bilan biologique évoluait favorablement avec : ALAT à 95 U/L, ASAT à 114 U/L, bilirubine totale à 5 mg/l, PAL à 369 U/L et GGT à 1820 U/L, un taux de prothrombine à 84% (tableau 2) et une nette diminution du second pic d'albumine mais dédoublé à son tour (Figure 8b). Ce variant a complètement disparu après 5 mois (Figure 8c) de traitement avec une nette amélioration de la fonction

hépatique : ALAT à 95 UI/L, ASAT à 114 UI/L, bilirubine totale à 4 mg/l, PAL à 369 UI/L et GGT à 1411 UI/l (Tableau 3). Après un an de traitement, la fonction hépatique se normalise et la rémission clinique est annoncée par la disparition de l'ictère et la régression des signes généraux. Cette rémission a été confirmée sur le plan histologique, par la disparition de la nécrose et de l'inflammation et apparition des images de régénération du parenchyme hépatique.

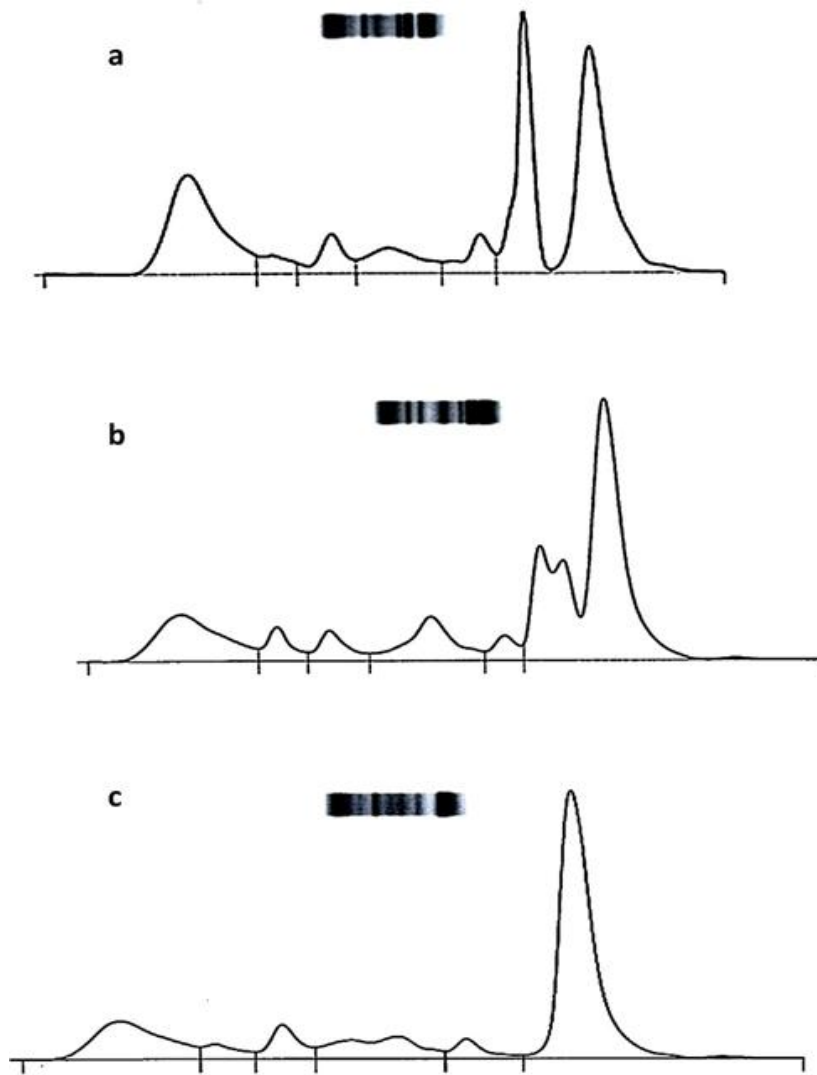


Figure 8 : Tracés de l'électrophorèse des protéines sériques sur Capillarys II® (SEBIA)
du cas numéro 1:

- (a) dédoublement symétrique de la bande d'albumine en rapport avec une bisalbuminémie à l'admission, dédoublement non détecté sur gel d'agarose.
- (b) après deux mois
- (c) après cinq mois de traitement.

Tableau 1 : Bilan biologique du cas numéro 1, 5 mois après le début du traitement.

Examens pratiqués	Paramètres	Résultats
Bilan lipidique	Cholestérol total (0,77–2,01g/l)	6,62
	LDL-cholestérol (0,4–1,6g/l)	6,18
	HDL-cholestérol (0,3–0,65g/l)	0,24
	Triglycérides (0,6–1,6g/l)	1,71
Bilan hépatique	ASAT (10–50 U/L)	971
	ALAT (5–50 U/L)	1386
	GGT (10–66 U/L)	1423
	PAL (40–129 U/L)	913
	Bilirubine totale (0–10mg/l)	223
	Bilan inflammatoire	CRP (0–5 mg/L)
	VS (3–6 mm à la première heure)	50mm à la première heure
Hémostase	TP (70–100%)	65
Bilan protidique	Protidémie (60–80g/l)	66
	Albuminémie (30–45g/l)	34
Bilan pancréatique	Lipasémie (<160U/L)	28
Sérologie hépatite B	Ac anti-HBc	Négatif
	Ag HBs	Négatif
Sérologie hépatite C	Ac anti-VHC	Négatif
Bilan immunologique	Auto-anticorps antinucléaire	Positif
	Anticorps anti-mitochondries	Négatif
	Anticorps anti-muscle lisse	Négatif
	Anticorps antiliver kidney microsomes	Négatif

Tableau 2 : Bilan biologique du cas numéro 1 à l'admission.

Examens pratiqués	Paramètres	Résultats
Bilan hépatique	ASAT (10-50 U/L)	114
	ALAT (5-50 U/L)	95
	GGT (10-66 U/L)	1820
	PAL (40-129 U/L)	369
	Bilirubine totale (0-10mg/l)	5
Hémostase	TP (70-100%)	84

Tableau 3 : Bilan biologique du cas numéro 1, 2 mois après le début du traitement.

Examens pratiqués	Paramètres	Résultats
Bilan hépatique	ASAT (10-50 U/L)	151
	ALAT (5-50 U/L)	113
	GGT (10-66 U/L)	1411
	PAL (40-129 U/L)	409
	Bilirubine totale (0-10mg/l)	4

2) Observation 2 (CAS N°2) :

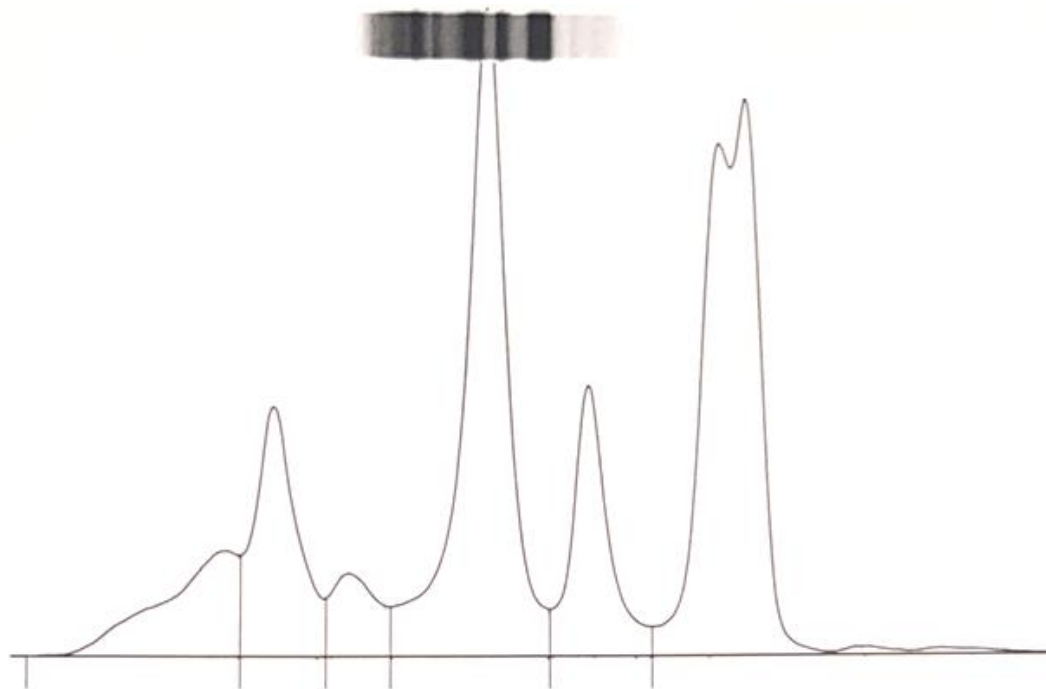
Le deuxième patient présentait un syndrome néphrotique avec une protéinurie massive (6272 mg/l), une hypoprotidémie (49 g/l), une hypoalbuminémie (16,8 g/l), une hypertriglycéridémie (3,33g/l) et une hypercholestérolémie (5,3 g/l). La fonction rénale, la lipasémie, l'amylasémie et les marqueurs tumoraux étaient normaux (Tableau 4).

L'électrophorèse des protéines sériques réalisée sur le Minicap® Flex Piercing de la société Sebia, révèle une bisalbuminémie avec une hyperalpha-1globulinémie (5,2 g/l), une hyperalpha-2globulinémie (15,2 g/l), une hyperbêta-2globulinémie (5,7 g/l), une hypobêta-1globulinémie (2 g/l) et une hypogammaglobulinémie (4,1 g/l) (Figure 9).

Le diagnostic d'un syndrome néphrotique est retenu, et le patient est mis sous diurétiques.

Tableau 4 : Bilan biologique du cas numéro 2 à l'admission.

Examens pratiqués	Paramètres	Résultats
Bilan lipidique	Cholestérol total (0,77–2,01g/l)	5,3
	Triglycérides (0,6–1,6g/l)	3,33
Bilan protidique	Protidémie (60–80g/l)	49
Bilan rénal	Protéinurie (0.02–0.12 g/l)	6,272
	Créatininémie (7,9–11,3 mg/L)	7
	Urémie (0,15–0,5g/l)	0,22
Bilan Pancréatique	Lipasémie (<160U/L)	33



Serum protein electrophoresis

Fractions	%		Ref. %	Conc.	Ref. Conc.
Albumine	34,3	<	55,8 - 66,1	16,8	40,2 - 47,6
Alpha 1	10,6	>	2,9 - 4,9	5,2	2,1 - 3,5
Alpha 2	31,0	>	7,1 - 11,8	15,2	5,1 - 8,5
Beta 1	4,1	<	4,7 - 7,2	2,0	3,4 - 5,2
Beta 2	11,6	>	3,2 - 6,5	5,7	2,3 - 4,7
Gamma	8,4	<	11,1 - 18,8	4,1	8,0 - 13,5

A/G Ratio:**0,52**

T. P.: **49** g/L

Figure 9 : Profil électrophorétique du cas numéro 2 à l'admission montrant une bisalbuminémie associée à un syndrome néphrotique.

3) Observation 3 (CAS N°3) :

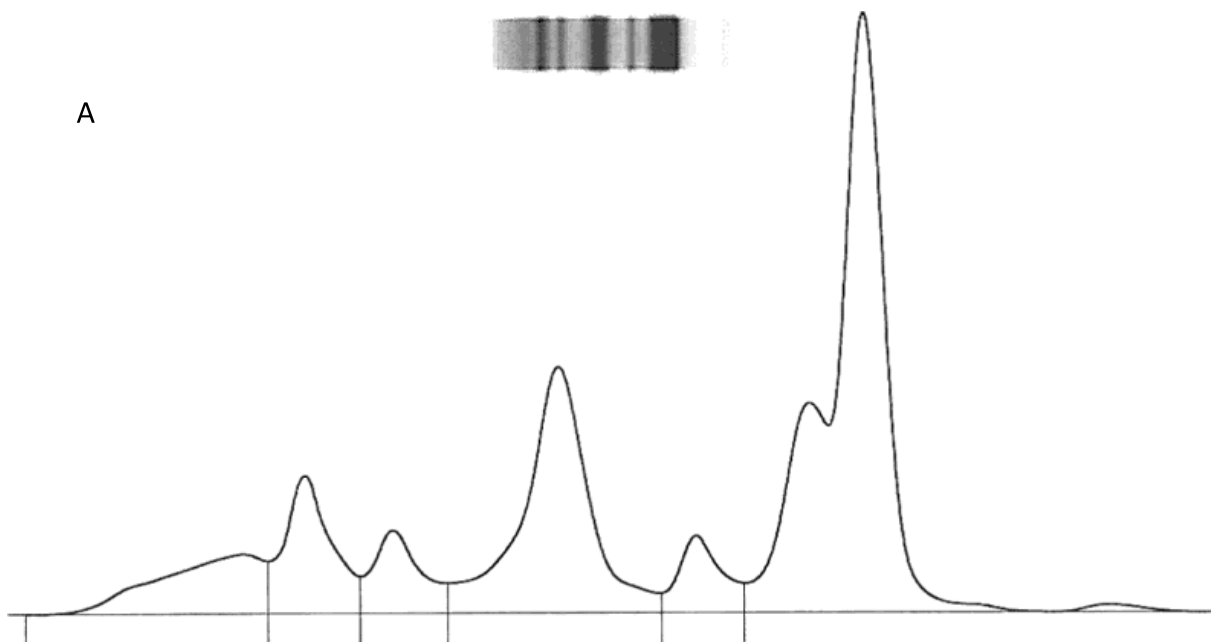
Le bilan biologique réalisé chez notre patient a objectivé un syndrome néphrotique avec une protéinurie massive à 9220 mg/L, une hypoprotidémie à 51g/l, une hypoalbuminémie à 22g/l, une hypercholestérolémie à 3,45 g/l sans insuffisance rénale ni hématurie (Tableau 5). La lipasémie était normal attestant de l'absence d'une pancréatite. L'ionogramme, le bilan hépatique et inflammatoire ainsi que les marqueurs tumoraux et les fractions C3 et C4 du complément étaient normaux (Tableau 5). L'électrophorèse des protéines sériques réalisée sur Capillarys® (Sebia) a révélé un dédoublement du pic de l'albumine (Figure 10).

Le médicament incriminé, le méloxicam, a été arrêté et un traitement anti protéinurique par corticoïdes et diurétiques a été démarré. L'évolution était marquée par une rémission complète sur le plan clinique et biologique avec disparition des œdèmes et régression de la protéinurie, de l'hypoprotidémie et de l'hyperlipidémie. Cependant, des investigations supplémentaires n'ont pas pu être effectuées vu que la patiente était sortie de l'hôpital et perdue de vue.

Par ailleurs, la biopsie rénale était en faveur d'une néphropathie glomérulaire à type de glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM). Ainsi, le diagnostic de bisalbuminémie associée à un syndrome néphrotique induit par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) était retenu.

Tableau 5 : Bilan biologique du cas numéro 3 à l'admission.

Examens pratiqués	Paramètres	Résultats
Bilan lipidique	Cholestérol total (1,35–2,01g/l)	3,45
	LDL-cholestérol (0,6–1,4g/l)	2,8
	HDL-cholestérol (0,45–0,75g/l)	0,51
	Triglycérides (0,22–1,6g/l)	0,69
Bilan hépatique	ASAT (5–35 U/L)	14
	ALAT (5–35 U/L)	11
	GGT (5–39 U/L)	16
	PAL (35–104 U/L)	71
	Bilirubine totale (0–10mg/l)	3
Bilan inflammatoire	CRP (0–4,5 mg/L)	43,55
	VS (<20mm/h)	25
	Ferritine (20–300 µg/L)	123
	Complément C3c (0,9–1,8 g/l)	1,59
	Complément C4 (0,1–0,4 g/l)	0,34
Bilan rénal	Urée (0,21–0,43 g/l)	0,28
	Créatinine (5–12 mg/l)	6
	Acide urique (23–61 mg/l)	30
	Albumine (34–45 g/l)	22
	Protéinurie de 24H (20–140 mg/l)	9220
Electrolytes	Sodium (135–145 mmol/l)	141
	Potassium (3,5–5,11 mmol/l)	3,98
	Chlorure (95–105 mmol/l)	101
	Calcium (85–100 mg/l)	90,4

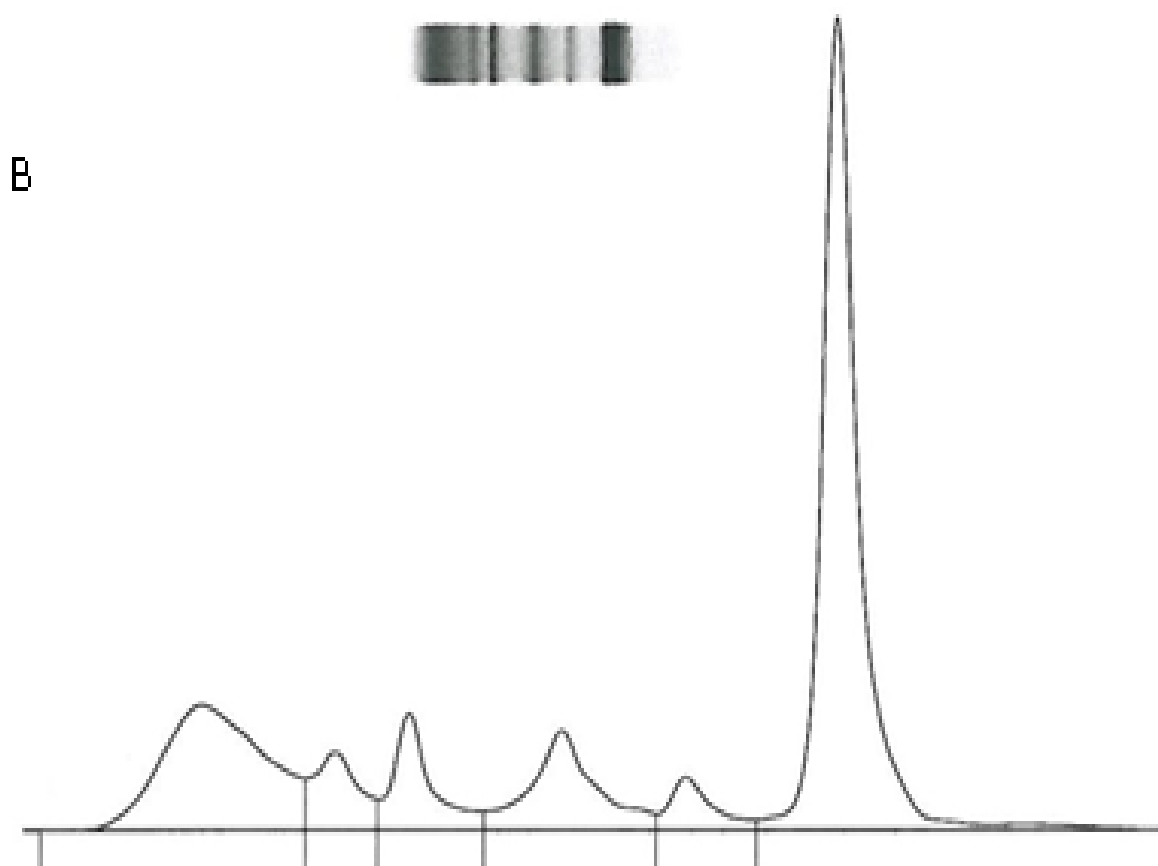


Nom	%		Normales %	g/L	Normales g/L
Albumin	48,4	<	55,8 - 66,1	24,68	40,20 - 47,60
Alpha 1	4,8		2,9 - 4,9	2,45	2,10 - 3,50
Alpha 2	23,2	>	7,1 - 11,8	11,83	5,10 - 8,50
Beta 1	5,7		4,7 - 7,2	2,91	3,40 - 5,20
Beta 2	9,2	>	3,2 - 6,5	4,69	2,30 - 4,70
Gamma	8,7	<	11,1 - 18,8	4,44	8,00 - 13,50

A/G **0,94**

Protéines Totales : **51** g/L

Figure 10 : Tracés de l'électrophorèse du cas numéro 3 à l'admission montrant une bisalbuminémie associée à un syndrome néphrotique, le dédoublement n'est pas détecté sur le gel d'agarose.



Fractions	%		Ref. %	Conc.	Ref. Conc.
Albumine	50,6	<	55,8 - 66,1	37,4	40,2 - 47,6
Alpha 1	3,8		2,9 - 4,9	2,8	2,1 - 3,5
Alpha 2	10,7		7,1 - 11,8	7,9	5,1 - 8,5
Beta 1	7,4	>	4,7 - 7,2	5,5	3,4 - 5,2
Beta 2	5,9		3,2 - 6,5	4,4	2,3 - 4,7
Gamma	21,6	>	11,1 - 18,8	16,0	8,0 - 13,5

A/G Ratio: **1,02**

T. P.: **74** g/dL

Figure 11 : Tracés de l'électrophorèse du cas numéro 3 ,3 mois auparavant (Absence de bisalbuminémie).

4) Observation 4 (CAS N°4) :

Chez le quatrième patient, le bilan biologique objectivait une cholestase ictérique avec une légère cytolyse (GGT : 1049 UI/l, PAL : 1091 UI/l, Bilirubine totale : 186 g/l, ALAT : 74 UI/l, ASAT : 161 UI/l) et un syndrome inflammatoire (CRP : 101,37 g/l), VS : 55 mm à la 1^{ère} heure) (Tableau 6). Les marqueurs tumoraux étaient positifs : CA19-9 à 1000 UI/ml et ACE à 9,52 µg/l (Tableau 6). La fonction rénale était conservée et la protidémie était à 62 g/l avec à l'électrophorèse capillaire des protéines, une bisalbuminémie à 6% et 39% (Figure 12). La tomodensitométrie thoracoabdominale mettait en évidence une tumeur de la tête du pancréas avec absence d'adénopathies.

Tableau 6 : Bilan biologique du cas de la bisalbuminémie numéro 4 à l'admission.

Examens pratiqués	Paramètres	Résultats
Bilan hépatique	ASAT (5-35 U/L)	161
	ALAT (5-35 U/L)	74
	GGT (5-39 U/L)	1049
	PAL (35-104 U/L)	1091
	Bilirubine totale (0-10mg/l)	186
Bilan inflammatoire	CRP (0-4,5 mg/L)	101,37
	VS (3-6 mm à la première heure)	55mm à la première heure
Bilan rénal	Urée (0,21-0,43 g/l)	0,32
	Créatinine (5-12 mg/l)	10
Marqueurs tumoraux	CA19-9 (0.8-35 U/ml)	1000
	ACE (0-3 ng/ml)	9,52
Bilan protidique	Protidémie (60-80g/l)	62

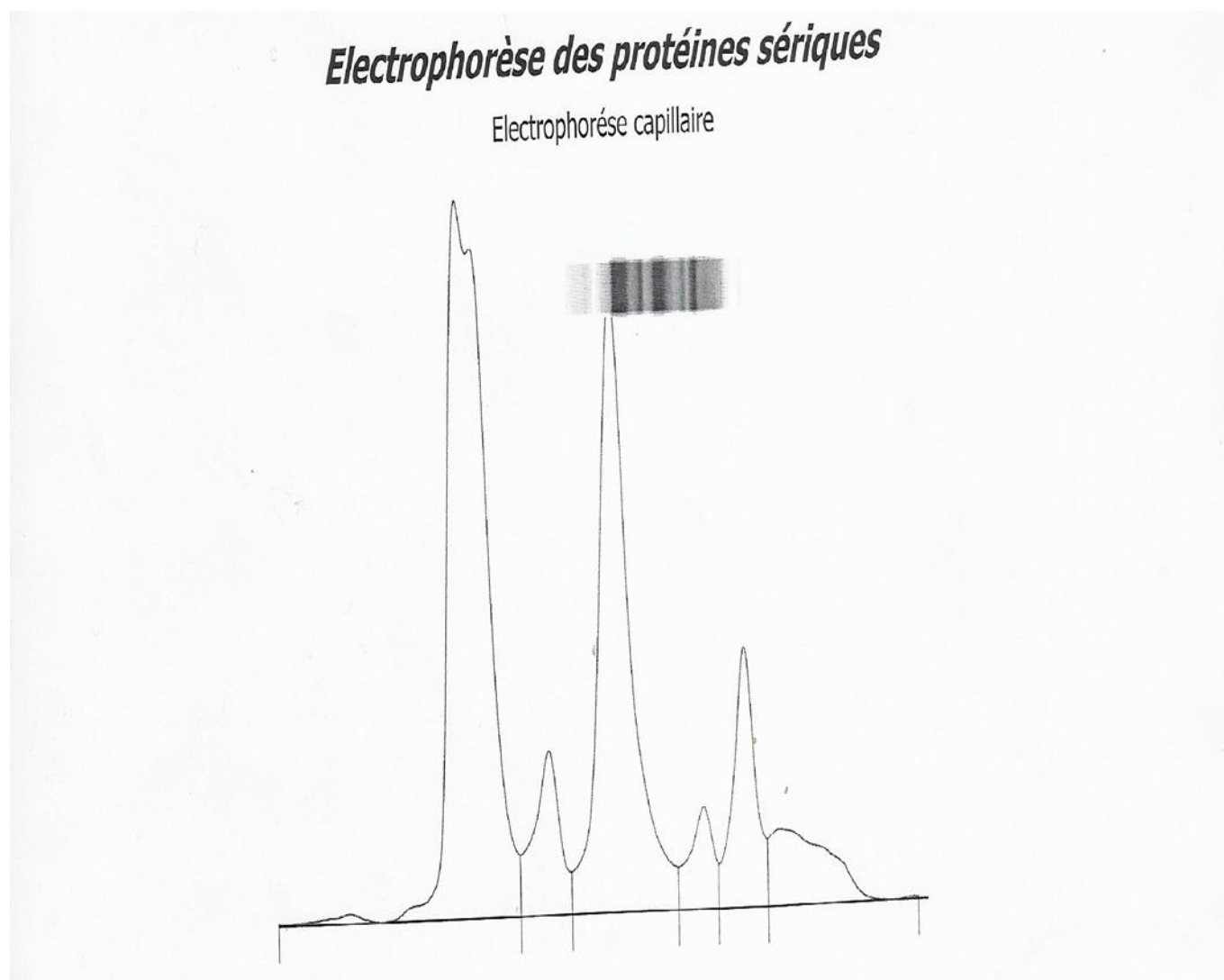


Figure 12 : Profil électrophorétique du cas numéro 4 de la bisalbuminémie associée à une tumeur de la tête du pancréas.

5) Observation 5 (CAS N°5) :

Les examens biologiques réalisés chez notre patient durant son hospitalisation montrent un syndrome de cholestase ictérique avec une augmentation des phosphatases alcalines PAL à 1535 UI/l (40-129), de la gammaglytamy transférase GGT à 697 UI/l (10-66) et de la bilirubine totale et directe avec respectivement 174mg/l (0-10) et 154mg/l (0-2), une cytolysé hépatique avec augmentation des transaminases : ALAT à 283 UI/l (5-50), ASAT à 254 UI/l (10-50) et un syndrome inflammatoire (CRP à 113 mg/l (0-5), VS : 40mm à la 1ère heure) (Tableau 7). La fonction rénale et l'ionogramme sanguin étaient conservés, et la protidémie était à 76 g/l (64-83). Un dédoublement asymétrique de la bande d'albumine simulant une bisalbuminémie a été retrouvé sur le protidogramme effectué par électrophorèse capillaire sur Capillarys II® (Figure 13). Le CA 19-9 et l'ACE étaient positifs avec respectivement 1000 UI/ml (0-39) et 4,75 µg/l (0-3,4) alors que l'AFP était normale. Enfin, le scanner mettait en évidence une tumeur de la tête du pancréas non opérable.

Tableau 7 : Bilan biologique du cas de la bisalbuminémie numéro 5 à l'admission.

Examens pratiqués	Paramètres	Résultats
Bilan hépatique	ASAT (10-50 U/L)	254
	ALAT (5-50 U/L)	283
	GGT (10-66 U/L)	697
	PAL (40-129 U/L)	1535
	Bilirubine totale (0-10mg/l)	174
	Bilirubine directe (0-2 mg/l)	154
Bilan inflammatoire	CRP (0-5 mg/L)	113
	VS (3-6 mm à la première heure)	40mm à la première heure
Bilan rénal	Urée (0,21-0,43 g/l)	0,25
	Créatinine (5-12 mg/l)	7
Marqueurs tumoraux	CA19-9 (0-39 U/ml)	1000
	ACE (0-3,4 ng/ml)	4,75
Bilan protidique	Protidémie (64-83g/l)	76
Electrolytes	Sodium (135-145 mmol/l)	138
	Potassium (3,5-5,11 mmol/l)	3,66
	Chlorure (95-105 mmol/l)	98
	Calcium (85-100 mg/l)	94

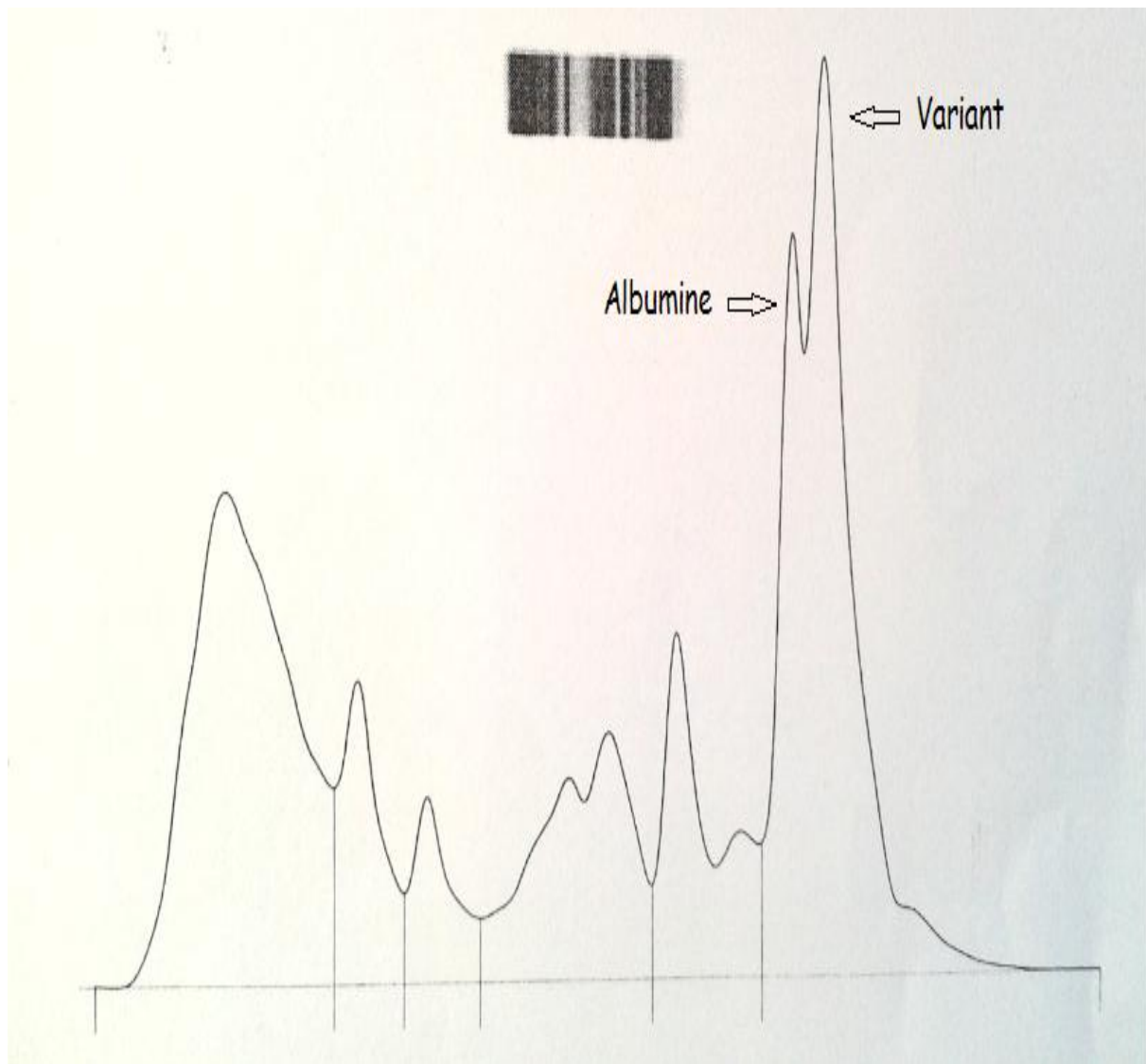


Figure 13 : Profil électrophorétique du cas numéro 5 de la bisalbuminémie associée à une tumeur de la tête du pancréas.

6) Observation 6 (CAS N°6) :

Chez notre patiente, les examens biologiques ont révélé une cholestase ictérique avec une légère cytolyse hépatique (GGT : 1095 UI/l, PAL : 931 UI/l, Bilirubine totale : 125 mg/l, ALAT : 72 UI/l, ASAT : 105 UI /l), une insuffisance rénale (urée : 0,68 g/l (0,21–0,43), créatinine : 30mg/l (5–12)), une hyperlipidémie mixte (cholestérol : 3,95 g/l (1,35–2,07), triglycérides : 5,08 g/l (0,22–1,60)), La protidémie était à 72 g/l (Tableau 8) avec, à l'électrophorèse une bisalbuminémie à 7,6 % et à 37,2% (Figure 14). La tomodensitométrie thoracoabdominale mettait en évidence une tumeur de la voie biliaire principale et l'étude anatomopathologiste montrait un cholangiocarcinome. La patiente a été mise sous amoxicilline-acide clavulanique pour une infection respiratoire haute durant son hospitalisation.

La bisalbuminémie a complètement régressé sur le protidogramme de contrôle réalisé après l'arrêt de l'antibiotique (Figure 15).

Tableau 8 : Bilan biologique du cas de la bisalbuminémie numéro 6 à l'admission.

Examens pratiqués	Paramètres	Résultats
Bilan hépatique	ASAT (10–50 U/L)	105
	ALAT (5–50 U/L)	72
	GGT (10–66 U/L)	1095
	PAL (40–129 U/L)	931
	Bilirubine totale (0–10mg/l)	125
Bilan rénal	Urée (0,21–0,43 g/l)	0,68
	Créatinine (5–12 mg/l)	30
Bilan lipidique	Cholestérol total (1,35–2,07 g/l)	3,95
	Triglycérides (0,22–1,6g/l)	5,08
Bilan protidique	Protidémie (64–83g/l)	72

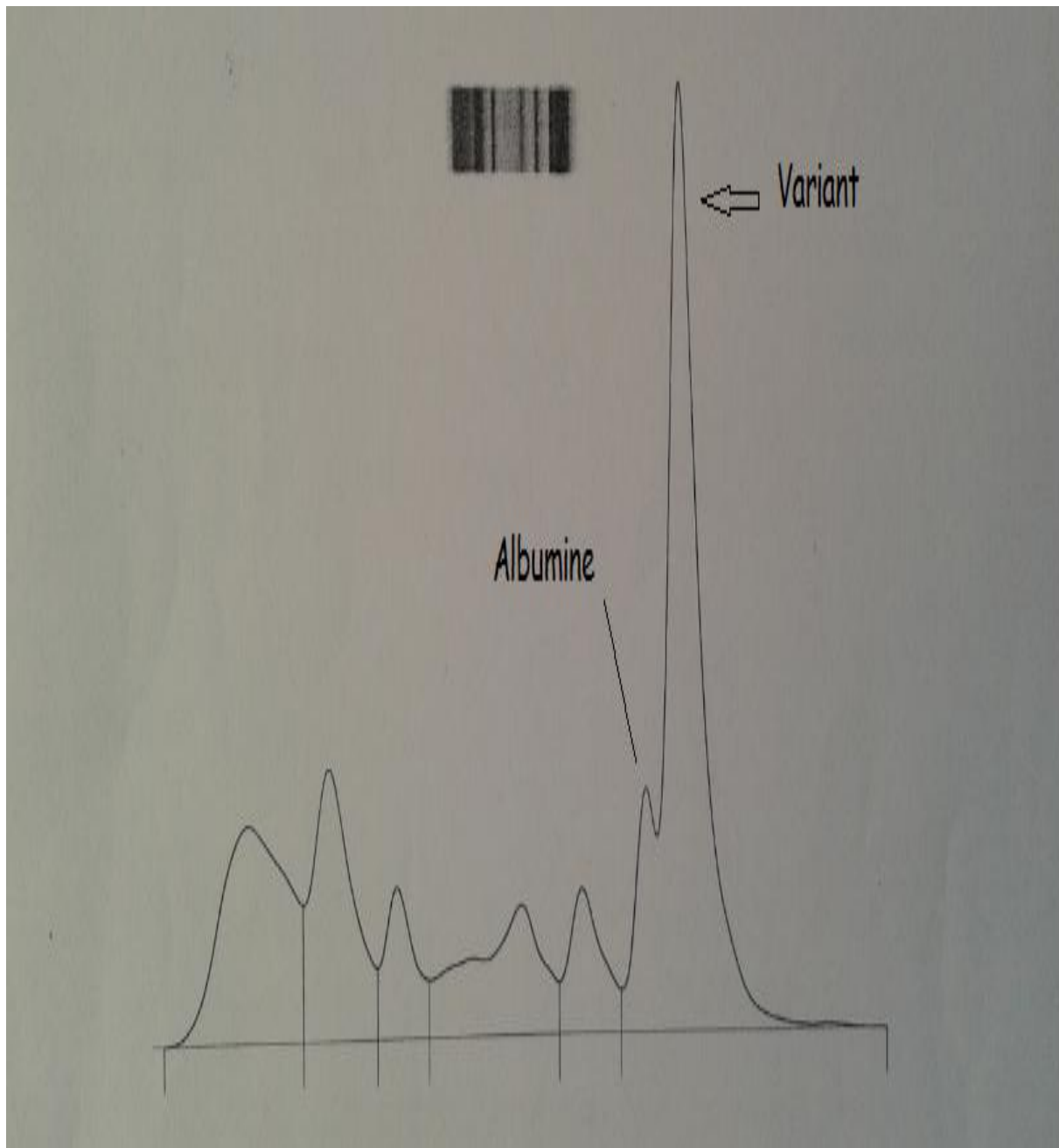


Figure 14 : Tracés de l'électrophorèse du cas numéro 6 de la bisalbuminémie dans un contexte d'antibiothérapie par les bêta-lactamines.

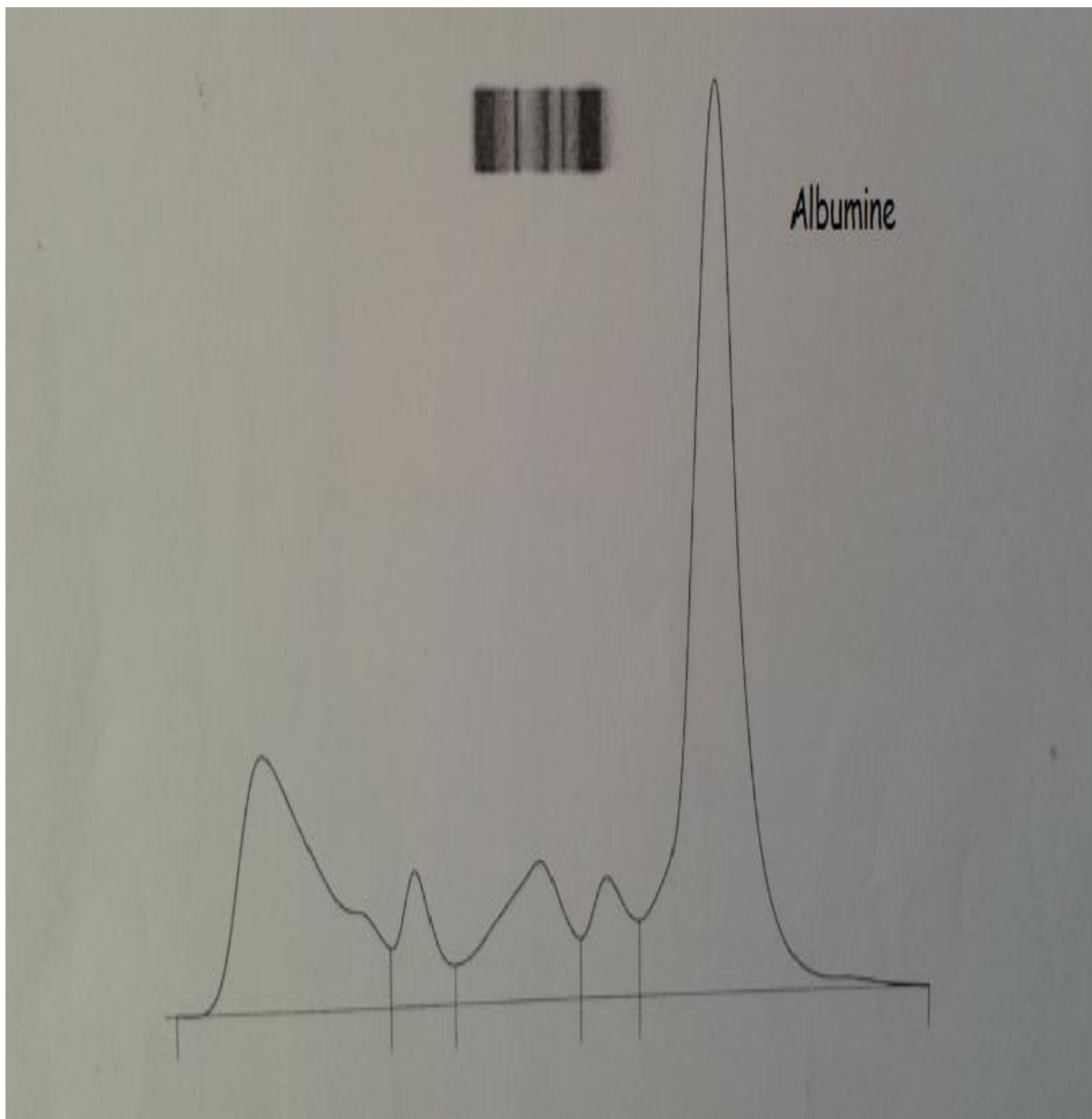


Figure 15 : Tracés de l'électrophorèse du cas numéro 6 de la bisalbuminémie dans un contexte d'antibiothérapie par les bêtalactamines après arrêt de l'antibiotique (Absence de bisalbuminémie).

DISCUSSION

I. Electrophorèse des protéines sériques :

1. Intérêt physiopathologique :

1.1. Généralités :

Les protéines sont les molécules organiques les plus abondantes des cellules animales, elles représentent plus de 50% de leur poids sec. Elles sont directement impliquées dans leur structure et participent à leur fonctionnement. Elles constituent, notamment, l'expression directe et incontournable du code génétique.

Douées de propriétés biologiques aussi multiples que variées, elles interviennent aussi bien dans les phénomènes de répartition de l'eau dans les différents secteurs de l'organisme, dans le transport de certaines molécules, dans le marquage fonctionnel de certains tissus (enzymes, immunoglobulines, cytokines, etc...), dans les réactions de l'hôte aux agressions (protéines inflammatoires, immunoglobulines, etc...), dans les stratégies catalytiques et /ou régulatrices développées par les cellules, dans la transduction intercellulaire de divers signaux, ou enfin en tant qu'effecteur de certaines actions biologiques (facteurs de la coagulation, système du complément, hormones, médiateurs, etc..).

Au total, l'organisme humain contient plusieurs centaines, voire milliers, de protéines différentes. Seules les protéines explorées communément dans le sérum, une quarantaine de protéines essentielles qui constituent la protéinémie totale ou protidémie et qui sont séparées par électrophorèse, sont étudiées.

Une molécule chargée électriquement se déplace dans un champ électrique : ce phénomène, appelé « électrophorèse », offre un puissant outil de séparation des molécules, notamment des protéines. L'électrophorèse est donc une technique universellement utilisée pour séparer des mélanges de molécules chargées, protéiques ou non.

Toutes ces méthodologies sont largement utilisées en chimie industrielle, en chimie préparative, en biotechnologie, en biologie générale, en biologie fondamentale et, à un moindre degré, en biologie clinique de routine ou de recherche. Outre les applications de ces techniques en biologie médicale, citons pour mémoire d'autres domaines d'application de ces techniques tels la médecine légale ou les contrôles menés, dans les laboratoires de la police, par la brigade des fraudes en matière d'alimentation par exemple.

En biologie clinique et ce, depuis les années 1950, les séparations électrophorétiques sont le plus souvent réalisées sur support gélifiés. Il s'agit dans ces cas d'électrophorèse de zone.

L'utilisation de gels permet de supprimer les courants de convection produits par les faibles gradients de température, ce qui autorise une séparation plus efficace. De plus, les gels servent de tamis moléculaires, ce qui améliore la séparation.

Au fil des années, de multiples améliorations techniques sont intervenues et conduisent actuellement à l'obtention de résultats plus fiables, plus précis, plus exacts et plus sensibles grâce notamment à l'emploi de gels hautement résolutifs qui ont permis de passer de la reconnaissance, dans le sérum, d'une quarantaine de protéines à plus de 250 protéines actuellement identifiables. Ces techniques sont aujourd'hui automatisées.

L'électrophorèse des protéines permet d'apprécier la répartition de la protéinémie totale entre les différentes classes de protéines dont elle a assuré la séparation.

Dans tous les cas, on peut observer une augmentation ou une diminution de chacune des fractions, relative ou absolue. Les mécanismes mis en jeu restent classiques : augmentation par accroissement de synthèse ou hémococoncentration, et diminution par carence d'apport, défaut de synthèse, fuites anormales ou hémomodilution [10] [15] [16].

1.2. Valeur diagnostic :

Dans la mesure où la plupart des protéines ont une concentration inférieure à 0,5 g/l, leurs augmentations ou leurs diminutions, même franches, ne modifient pas significativement la protéinémie totale. Seules certaines protéines peuvent faire varier de façon significative la protéinémie : ce sont le fibrinogène, les immunoglobulines et l'albumine.

En revanche, si on considère, non plus la protéinémie totale, mais chacune des fractions séparées par électrophorèse, son augmentation ou sa diminution sera nécessairement et respectivement liée à l'augmentation ou à la diminution de plusieurs des protéines constitutives de la fraction considérée. Selon la concentration physiologique de cette ou de ces protéines et selon l'amplitude de leurs variations, on observe une incidence plus ou moins grande de ces variations sur la fraction concernée.

L'intérêt physiopathologique de cet examen est donc en tout point superposable à celui de la protéinémie totale. Il ne dépend que de la valeur relative de la concentration de la ou des protéines qui varient à l'intérieur de telle ou telle fraction.

Cependant, dans la mesure où, hormis la fraction albumine, les autres fractions, α , β , γ sont des mélanges de protéines, et où l'électrophorèse conduit à une estimation globale de chaque fraction, sans distinguer entre les protéines qui la constituent, on peut aisément imaginer que, dans un même contexte pathologique, pour une fraction donnée, certaines des protéines constitutives peuvent augmenter et d'autres diminuer. Le résultat final global pour la fraction considérée resterait inchangé, voire faussement normal. Nous parvenons ainsi aux limites de l'exploitation quantitative des résultats d'électrophorèse.

Actuellement, l'intérêt diagnostique de l'électrophorèse pourrait se limiter au seul aspect qualitatif du tracé électrophorétique. Cela concerne le dépistage d'une gammopathie monoclonale. Et, dans ce cas, l'électrophorèse reste irremplaçable [10].

1.3. Valeur pronostique et évaluation des traitements :

L'électrophorèse des protéines permet, de façon fiable, sensible et reproductible, la surveillance des traitements, à moindre frais et en évitant la mise en œuvre de bilans plus spécifiques, mais plus onéreux [10].

2. Interprétation des résultats :

2.1. Interprétation des profils électrophorétiques :

L'interprétation rigoureuse d'une électrophorèse oblige à regarder simultanément le tracé électrophorétique sur le gel, la courbe obtenue sur le densitomètre et les résultats chiffrés en g/l et en %.

L'examen visuel des migrations sur le gel est capital car c'est le seul moyen de reconnaître un artefact susceptible de donner lieu à une erreur d'interprétation ou pouvant faciliter la compréhension d'une anomalie du profil électrophorétique : rayure du gel, adhésions de poussières, bulles dans le gel donnent lieu à un tracé densitométrique accidenté, voire anormal. De même, la présence d'une bande serrée, «vissée» au point de dépôt laisse aisément suspecter la présence d'une IgM monoclonale très polymérisée.

L'examen du gel permet en outre de vérifier la qualité de la migration, sa longueur, l'absence de «bruit de fond» du gel qui fixe le niveau de la ligne de base du protéinogramme et donc la qualité de l'évaluation chiffrée des fractions.

L'examen du sérum à l'œil nu revêt également une grande importance : un sérum hémolysé peut conduire à l'obtention d'un pic surnuméraire en alpha-2 ou en beta, que l'on pourrait confondre avec une Ig monoclonale.

De même, la présence d'une petite quantité de fibrinogène dans un sang imparfaitement coagulé se manifeste par la présence d'un pic évoquant lui aussi un pic monoclonal. Dans ce cas, il faut renouveler l'examen sur le surnageant de centrifugation d'un prélèvement préalablement coagulé par addition de thrombine puis centrifugé. La disparition du pic prouve qu'il correspondait à du fibrinogène, sa persistance confirme l'existence du pic monoclonal.

Avec un peu d'habitude et à condition de bien connaître les limites de la technique, la lecture est relativement simple surtout s'il s'agit de pathologies caricaturales [10] [17] [18].

a. **Variations quantitatives :**

a.1. **Albumine :**

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 [14]. 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 holoprotéine monocaténaire non glycosylée de 585 acides aminés (69 kDa). Sa structure globulaire est stabilisée par 17 ponts disulfures [14]. 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 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 (Ca^{++} , Zn^{++} , Fe^{++} , Cu^{++}) [14]. 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 suivant [1]:

Tableau 9 : 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 hémodilution
Analbuminémie congénitale (très rare)
Dysalbuminémies qualitatives = bisalbuminémies
Bisalbuminémies héréditaires (permanentes)
Pseudo-bisalbuminémies acquises (transitoires)
–par liaison aux antibiotiques comportant un cycle β -lactame
–lors de complications de pancréatites chroniques
–par fixation à certaines immunoglobulines monoclonales

- **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 1000 [1] [22].

Les hyperalbuminémies associées à une pathologie sont peu fréquentes et généralement dues à une hémococoncentration, à de 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 [1] [22].

- **Les hypoalbuminémies :**

Mise à part l'exceptionnelle analbuminémie congénital, les hypoalbuminémies sont fréquentes, acquises et sont toujours rencontrées dans le contexte d'une dénutrition endogène ou exogène [1] [23]. 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- α qui réorientent la synthèse hépatique de nombreuses protéines, favorisant celles de l'inflammation au détriment de l'albumine ou de la préalbumine [1] [24]. 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 [1] [25] [26]. 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 [1] [25] [26]. En revanche, une hypoalbuminémie est un bon indicateur des dénutritons chroniques.

- **L'analbuminémie congénitale :**

Décrite pour la première fois par Bennhold en 1954 [27], 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 [28]. Certains auteurs ont montré que les désordres métaboliques induits par l'analbuminémie pouvaient être extrêmement sévères durant la période fœtale ou la petite enfance [29]. 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 [28]. 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 de 585 pour une albumine normale [29]. En pratique, l'existence d'une analbuminémie est suspectée lorsqu'il existe une hypoprotidémie sévère et inexplicée, 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 électrophorèse des protéines sériques, associée à une augmentation importante 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 1g/L [30]. Son dosage doit être réalisé de préférence par une technique immunochimique car les techniques colorimétriques au vert de bromocrésol surestiment la concentration de l'albumine (les valeurs sont alors comprises entre 1 et 10g/L).

Alors que l'albuminémie semble être létale durant la période anténatal et la petite enfance [31], cette anomalie est par la suite paradoxalement bien supportée par l'organisme. Peu de signes cliniques sont présents. Dans certain cas, on peut trouver des œdèmes discrets des membres inférieurs, une hypotension artérielle, ou plus rarement une insuffisance cardiaque congestive [1] [30].

Il existe également de manière constante chez ces patients une hyperlipidémie. Les concentrations plasmatiques du cholestérol total, de l'apolipoprotéine B et des beta-lipoprotéines (VLDL, LDL) sont significativement augmentées, tandis que celles de l'apolipoprotéine A1 et des HDL sont significativement abaissées. Bien que de études cinétiques aient permis de mettre en évidence chez ces sujets à la fois une production accrue des beta-lipoprotéines et une diminution de leur catabolisme, le rôle précis de l'albumine dans la régulation des lipoprotéines n'est pas complètement élucidé. Certains patients atteints d'analbuminémie peuvent développer des sévères hypercholestérolémies et hypertriglycéridémies, responsables d'accidents coronariens ischémiques précoces [1] [30].

a.2. Alpha 1 :

- **Diminution :**

- Insuffisance hépatocellulaire, fuite protéique ou dénutrition ;
- Déficit congénital en alpha1-antitrypsine (parfois associé à une pathologie hépatique chez l'enfant et pulmonaire chez l'adulte).

- **Augmentation :**

- Syndrome inflammatoire (augmentation conjointe et importante des alpha2 globulines).

a.3. Alpha 2 :

- **Dédoublement du pic :**

- Ecarter l'éventualité d'un prélèvement hémolysé ;
- Haptoglobine de phénotype différent de celui le plus répandu au Maroc, sans signification pathologique ;
- Présence de chaînes légères libres d'immunoglobulines ou d'une Ig monoclonale.

- **Diminution** :
 - Hémolyse intravasculaire ;
 - Insuffisance hépatocellulaire, dénutrition ou fuite protéique.
- **Augmentation** :
 - Syndrome inflammatoire (augmentation de l'haptoglobine et de l'alpha2-macroglobine) ;
 - Syndrome néphrotique : associée à une hypoalbuminémie, une protéinurie (> 3g/L), une hypogammaglobulinémie et, parfois une hyperbetaglobulinémie (par augmentation de l'apolipoprotéine B).

a.4. **β-globulines** :

- **Diminution** :
 - Par insuffisance hépatocellulaire, dénutrition ou fuite protéique ;
 - Hypocomplémentémie C3 de consommation.
- **Augmentation** :
 - Au cours des anémies ferriprives (hypertransferrinémie) ;
 - Parfois, augmentation modérée en cas de syndrome inflammatoire (hypercomplémentémie C3) ;
 - Une augmentation conjointe des gammaglobulines donnant sur le tracé un aspect de bloc beta-gamma évoque une cirrhose alcoolique (hyper IgA polyclonale observée dans cette situation).

a.5. **Gamma-globulines** :

- **Diminution** :
 - Physiologique chez le nourrisson ;
 - Déficits immunitaires primitifs isolés ou globaux ;
 - Secondaire à un traitement par corticoïdes immunosuppresseurs, une chimiothérapie ou une radiothérapie ;

- Myélome à chaînes légères.
 - **Augmentation** :
- Polyclonale au cours des pathologies infectieuses (bactériennes, parasitaires, virales...), hépatiques ou auto-immunes ;
- Monoclonale associée à une gammopathie maligne (myélome multiple ou macroglobulinémie de Waldenström, leucémie lymphoïde chronique (LLC), lymphome) ou bénigne du sujet âgé.

b. Variations qualitatives :

b.1. Bisalbuminémie :

Dédoublément du pic d'albumine pouvant correspondre à une anomalie génétique (sans retentissement clinique notable) ou à une anomalie acquise (en cas de fistule pancréatique libérant des protéases qui dégradent l'albumine *in vivo* ou au cours d'un traitement par bêtalactamines). Il peut aussi s'agir de la présence dans l'échantillon de triglycérides ou de pigments biliaires en concentration importante, pouvant donner un aspect de bisalbuminémie.

b.2. Gammopathie monoclonale :

La présence d'une bande étroite, migrant généralement au niveau des betaglobulines ou des gammaglobulines, doit faire suspecter une immunoglobuline monoclonale (Ig mc), confirmée par immunofixation. Toutefois, l'absence de pic à l'électrophorèse ne suffit pas à exclure le diagnostic d'immunoglobuline monoclonale, celle-ci pouvant être présente à une concentration inférieure au seuil de sensibilité de la technique. Dans tous les cas, une observation attentive s'impose : il faut notamment se méfier des hypogammaglobulinémies ou encore d'une chute brutale en position très cathodique (gamma distales) pouvant correspondre à une immunoglobuline monoclonale.

L'augmentation relative de la fraction bêta-2 globulines par rapport à la fraction bêta-1 globulines, en dehors d'un contexte de maladie inflammatoire, doit faire rechercher la présence d'une immunoglobuline monoclonale.

Au cours du suivi des patients, l'électrophorèse reste actuellement la meilleure méthode pour quantifier l'immunoglobuline monoclonale par intégration de la surface du pic, rendu en g/L [20] [21].

b.3. Dédoublé dans la zone des alpha 2 globulines :

Certains échantillons peuvent présenter un dédoublement dans la zone de l'alpha-2 globuline, selon le phénotype d'haptoglobine (non pathogène).

2.2. Valeur sémiologique du protéinogramme :

a. Syndrome inflammatoire :

• Syndrome inflammatoire aigu :

L'inflammation aiguë associée aux lésions tissulaires, des réactions biochimiques localisées et des réactions cellulaires conduisant notamment à la synthèse accrue des protéines dites de la phase aiguë de l'inflammation : alpha1-antitrypsine (α 1-AT), orosomucoïde, haptoglobine, protéine C réactive (CRP), alpha2-macroglobine (α 2-M), céruléoplasmine. Parallèlement, le fibrinogène et la vitesse de sédimentation (VS) sont augmentés (Figure 16).

Ces manifestations sont observées :

- A la phase aiguë des infections bactériennes, virales ou parasitaires ;
- Au cours de traumatismes divers et variés, types contusions, période péri- et postopératoire, agressions par les agents physiques, chimiques ;
- Au cours de l'infarctus du myocarde, de thromboses, de défaillance cardiaque ;
- Au cours des chocs métaboliques, des insuffisances rénales graves.

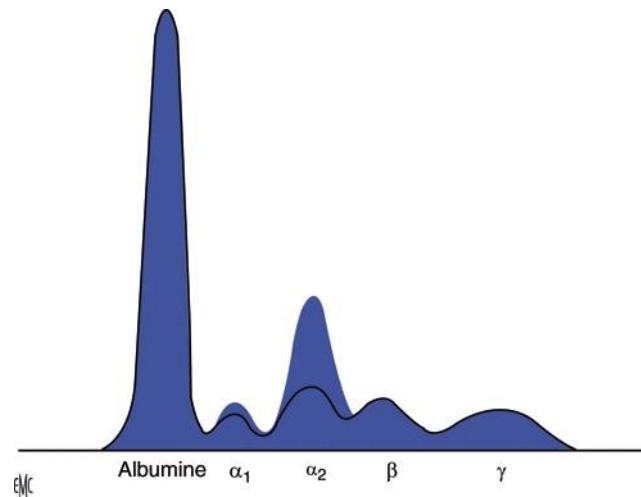


Figure 16 : Profil d'électrophorèse des protéines sériques d'une inflammation aiguë [10].

- **Syndrome inflammatoire subaigu :**

On assiste, dans ce cas, à une amorce de la résolution de la phase aiguë de l'inflammation, avec une diminution des protéines inflammatoires, voire leur normalisation si la réparation est complète. Dans le cas contraire, l'inflammation aiguë évolue progressivement vers la chronicité. Dans tous les cas, on observe constamment une diminution modérée de l'albumine et le début d'une augmentation des Immunoglobulines.

- **Syndrome inflammatoire chronique :**

L'inflammation chronique donne lieu à une franche altération du profil électrophorétique, avec augmentation des α_1 -globulines et des α_2 -globulines et, à un moindre degré, des β -globulines parmi lesquelles les fractions du complément sont augmentées tandis que la transferrine est diminuée (Figure 17). La diminution de l'albumine est constante, comme l'est l'augmentation polyclonale des immunoglobulines. Ces anomalies sont observées au cours :

- Des infections chroniques ;
- Des maladies du collagène ou du tissu conjonctif ;

- Des maladies allergiques ;
- Des cancers et hémopathies malignes [19] ;
- Des maladies auto-immunes [15].

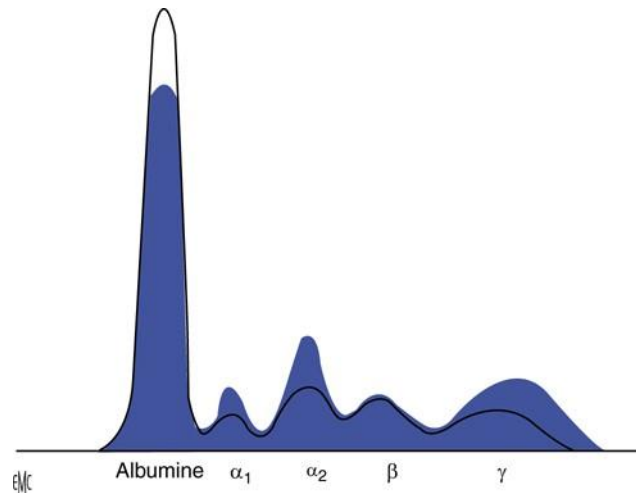


Figure 17 : Profil d'électrophorèse des protéines sériques d'une inflammation chronique [10].

b. Maladies hépatiques :

Dans la mesure où le foie est le principal organe de synthèse des protéines, il est logique de penser que la plupart des atteintes hépatiques vont retentir sur la production de ces protéines.

De plus, la capacité de synthèse du foie étant très importante, la diminution de la concentration circulante de certaines protéines, telle l'albumine, traduit l'existence d'une atteinte hépatocellulaire déjà avancée.

- **Au cours de l'hépatite virale aigue :**

On peut observer une augmentation des IgG et des IgM (inflammation) et une diminution de l'albumine (par diminution de synthèse) (Figure 18).

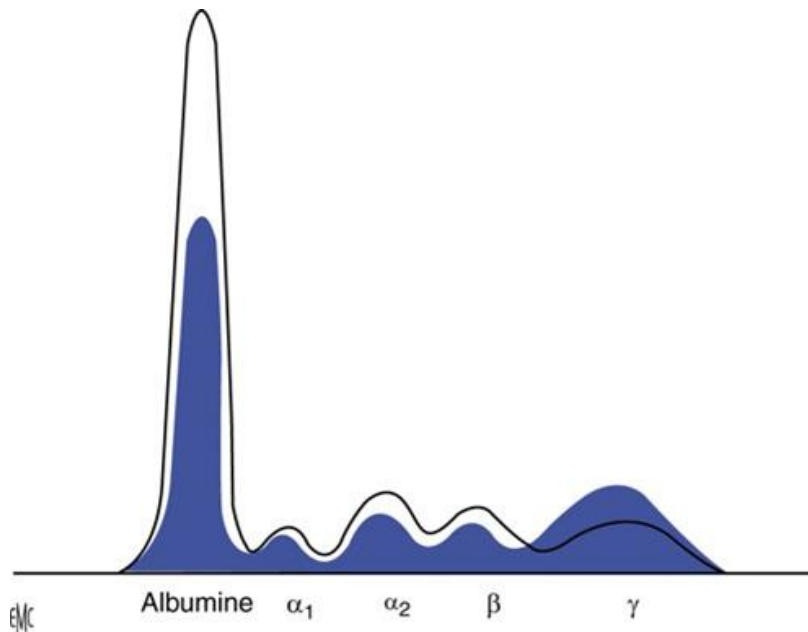


Figure 18 : Profil d'électrophorèse des protéines sériques d'une insuffisance hépatocellulaire [10].

- **Dans les atteintes chroniques hépatiques :**

Telle la cirrhose, les IgG, IgM et surtout les IgA sont augmentées, tandis que l'albumine et la transferrine diminuent progressivement.

Au début de l'évolution, on peut observer une dissociation albumine (diminuée)/transferrine (encore normale), mais, très vite, la transferrine diminue. C'est la raison pour laquelle il a été d'usage de pratiquer des dosages spécifiques de protéines par couples, immunoglobuline A(IgA)-transferrine, IgA- orosomucoïde. La détermination de ces couples permettait un diagnostic précoce d'atteinte hépatique, les valeurs normales de ces protéines étant trop faibles pour que leurs diminutions puissent retentir sur le profil électrophorétique. Ces méthodes sont actuellement délaissées.

La diminution de la production d'albumine au cours de la cirrhose conduit également à une diminution du transport des sels et des pigments biliaires. Enfin les α_2 -globulines sont également diminuées par insuffisance de synthèse (Figure 19).

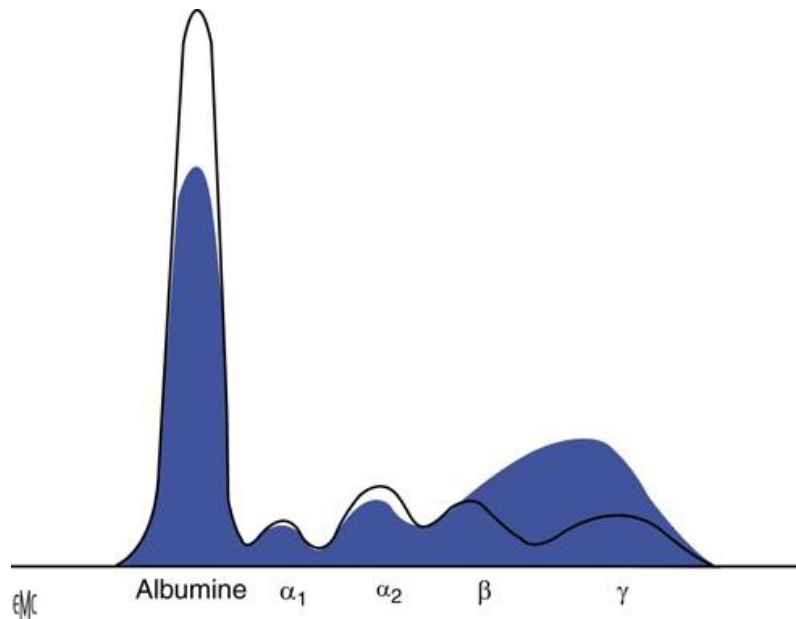


Figure 19 : Profil d'électrophorèse des protéines sériques d'une cirrhose hépatique [10].

- **Au cours des atteintes des voies biliaires :**

On peut observer une augmentation du C4 et des β-lipoprotéines.

c. **Syndrome néphrotique :**

Un syndrome néphrotique peut survenir au décours de diverses affections tels le diabète sucré, certaines vascularites, des collagénoses, des glomérulonéphrites ou des maladies circulatoires. Il associe :

- une hypoprotéïnémie et une hypoalbuminémie donc des œdèmes ;
- une hyperlipidémie et une lipidurie ;
- une protéinurie.

Au niveau sérique, on observe une diminution de l'albumine, des α₁-globulines, des β-globulines et des γ-globulines, tandis que les α₂-globulines sont franchement augmentées (Figure 20).

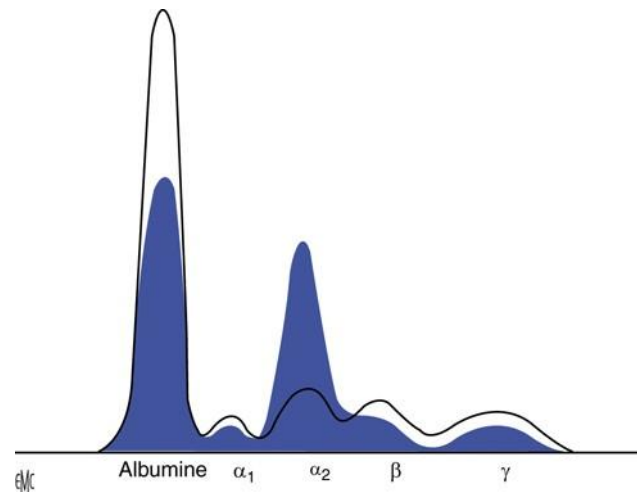


Figure 20 : Profil d'électrophorèse des protéines sériques d'un syndrome néphrotique [10].

d. Carence protéique par déperditions digestives :

De multiples maladies gastro-intestinales sont à l'origine de pertes protéiques majeures. Ces gastro-entéropathies sont d'étiologies diverses : anomalies lymphatiques, maladies de la muqueuse digestive ou maladies inflammatoires du tube digestif. Dans tous ces cas, la déperdition protéique n'est pas sélective et touche toutes les protéines (Figure 21).

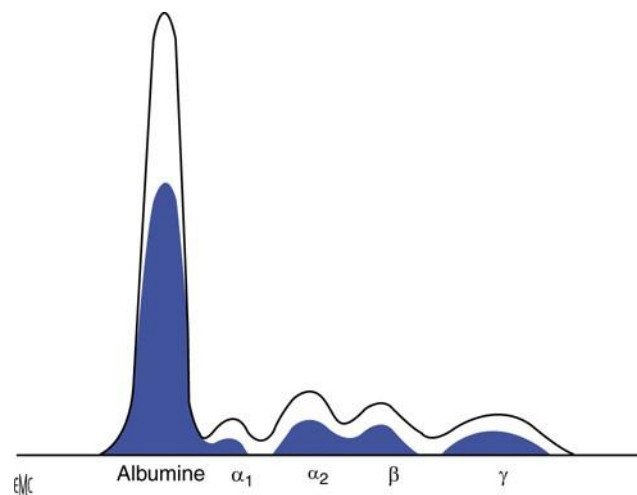


Figure 21 : Profil d'électrophorèse des protéines sériques des déperditions protéiques digestives [10].

e. Grands brûlés :

Les patients atteints de brûlures majeures et étendues perdent de grandes quantités de protéines, notamment d'albumine, par suintement du sérum au travers des surfaces brûlées. De plus, la peau, qui représente 6 % du poids corporel, contient 30 à 40 % de l'albumine totale extravasculaire ; la perte de surface cutanée détermine donc une perte d'albumine d'autant plus importante (Figure 22).

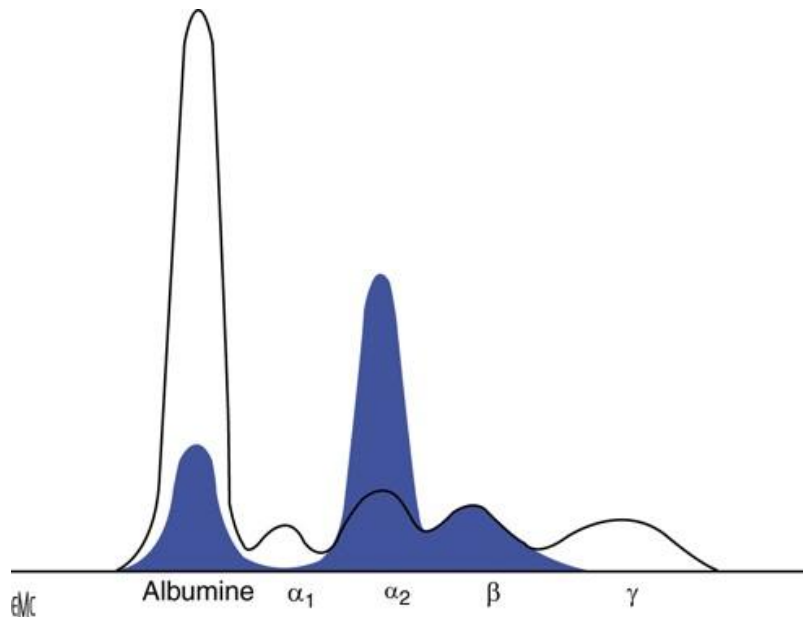


Figure 22 : Profil d'électrophorèse des protéines sériques des déperditions protéiques chez les grands brûlés [10].

f. Déficits en α_1 -antitrypsine (AAT) :

- Déficits congénitaux :

Au cours du déficit hétérozygote, on observe une chute de 30 à 50 %. Chez les patients homozygotes, la chute est de 90 à 95 %.

- Déficits acquis :

Dans une forme sévère de syndrome néphrotique, une perte urinaire majeure d' α_1 -Antitrypsine peut être observée. Dans tous ces cas, l'électrophorèse montre une chute importante de la fraction α_1 -globuline. La concentration normale de l' α_1 -antitrypsine est de 2 à 4 g/l (Figure 23).

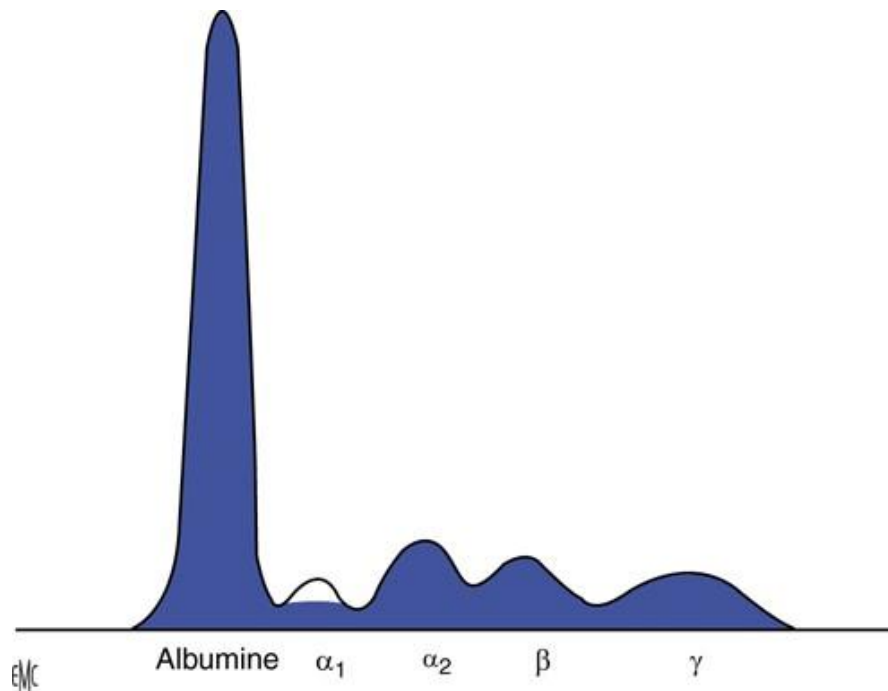


Figure 23 : Profil d'électrophorèse des protéines sériques d'un déficit en α_1 -antitrypsine [10].

II. Bisalbuminémie :

a. Définition et épidémiologie :

Décrites pour la première fois en 1955 par Scheurlen, les bisalbuminémies, appelées plus rarement para-albuminémies ou allo-bisalbuminémies 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. Sur les supports électrophorétiques, 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. Ceci se traduit, après intégration densitométrique, par un tracé électrophorétique comportant un pic avec un épaulement ou deux pics bien différenciés [1].

Il existe deux principaux types de bisalbuminémies : les formes héréditaires ou permanentes et les formes acquises ou transitoires [1] [32].

C'est une anomalie relativement rare, estimée selon les auteurs entre 1/1000 et 1/10000 dans la plupart des populations, traduisant une incidence très probablement sous-estimée pour plusieurs raisons [1] [2]. Premièrement, l'électrophorèse standard en condition non dénaturante ne détecte que les variantes dont la charge native est différente de celle de l'albumine sérique humaine et située en position superficielle, à la surface de la protéine [33]. En d'autres termes, les mutations se trouvant à l'intérieur des molécules, dans des sites inaccessibles aux solvants ne seront pas détectées (cas des mutations des sites de liaison aux ligands). Deuxièmement, la fréquence dans certaines populations isolées (certains villages en Italie, les Amérindiennes,...) peut être très élevée [33]; donc les statistiques ne prenant pas en compte ces populations parfois inconnues sont théoriquement basses. Finalement la négligence des mutations bénignes pourrait contribuer à cette incidence sous- estimée [2].

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 [1] [35].

b. Etiologies

i. Bisalbuminémie héréditaires ou permanentes :

Ces bisalbuminémies, de transmission autosomique codominante, sont fréquemment retrouvées chez plusieurs membres d'une même famille [31]. 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. Ceci traduit une expression identique des deux allèles, qui contrôlent chacun la biosynthèse de la moitié de la quantité totale d'albumine [31]. Dans quelque cas cependant, la fraction anormale peut être en quantité inférieure [36]. 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 [1].

Ce type de bisalbuminémie est causé par des mutations du gène de l'albumine sérique humaine. Les mutations sont de type non-sens, frame-shift, insertion, délétion ou encore mutation du site d'épissage. La bisalbuminémie entraîne une modification de la structure génétique et de l'albumine synthétisée [2].

ii. **Bisalbuminémie acquises ou transitoires :**

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 [1].

Trois causes majeures de pseudo-bisalbuminémies ont été recensées à ce jour : la liaison à l'albumine d'antibiotiques présentant un cycle β -lactame, la protéolyse limitée de l'albumine par des enzymes pancréatiques et la liaison à l'albumine de certaines immunoglobulines monoclonales [1].

• **Liaison aux antibiotiques comportant un cycle β -lactame :**

La présence d'une bisalbuminémie peut être observée lors de traitement par des fortes doses de β -lactamines. L'importance de l'anomalie électrophorétique dépend de la dose administrée et la coexistence d'une insuffisance rénale [37].

L'électrophorèse des protéines sériques est normal 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 β -lactamines constituent les seuls traitements médicamenteux au cours desquels des bisalbuminémies ont été observées [38]. Selon les travaux de Levine [39], 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 β -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'hypoalbuminémie, les sites capables de fixer les β -lactamines, en nombre réduit, peuvent être rapidement saturés et entraîner des surdosages à l'origine d'anomalies de l'hémostase ou de troubles neurologiques [40]. Une recherche de signes de surdosage ou d'insuffisance rénale devrait être donc systématiquement devant toute bisalbuminémie survenant au cours d'un traitement par β -lactamines [1].

- **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 Row 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 [41]. 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 du suc pancréatique directement dans la cavité péritonéale ou pleurale [42]. Ils résultent le plus souvent, chez l'adulte, de la rupture d'un pseudokyste dans le cadre d'une pancréatite chronique d'origine éthylique [44] et, chez l'enfant, d'un traumatisme abdominal [43]. Biologiquement, la pancréatite est associée à une augmentation de l'amylasémie dans 93% des cas et à une hyperlipasémie dans 100% des cas [1] [42].

Le mécanisme de formation de l'albumine anormale a été élucidé dès 1976 par Rousseaux et *al.* [41]. Lors de la fistulisation dans une cavité séreuse, certaines enzymes pancréatiques, chymotrypsine et carboxypeptidases, activées par la trypsine, se trouvent 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 [1] [41] [44].

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 serum. 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 [1] [42] [44].

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 [1].

- **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 [45]. Les immunoglobulines (Ig) pouvant facilement être complexées à l'albumine sont le plus souvent les IgA [45], plus rarement les IgM [1] [46].

c. Diagnostic étiologique:

Le diagnostic étiologique permet de faire la différence entre les bisalbuminémies acquises et les bisalbuminémie héréditaires. Les moyens du diagnostic sont : diagnostic moléculaire ou étude génétique, suivi paraclinique et enquête familiale par électrophorèse.

- i. **Diagnostic moléculaire ou étude génétique :**

Le séquençage protéique, est le moyen actuel de caractérisation et de classification des variantes génétiques. Les méthodes de séquençage protéiques sont les plus souvent utilisées. Leur coût est moindre par rapport au séquençage génétique. Une modification de la séquence protéique et/ou génétique sera alors en faveur d'une étiologie génétique.

ii. Diagnostic biologique :

Cette méthode de diagnostic étiologique convient surtout aux bisalbuminémies acquises. Dans ces cas, le contexte clinique pointe souvent vers l'étiologie : pathologies pancréatiques (pseudokyste, pancréatite chronique, ascite pancréatique, pleurésie pancréatique), traitement par les bêtalactamines, myélome multiple, hémopathie lymphoïde...

La bisalbuminémie accompagne l'état causal et disparaît à la fin de cet état, ce qui est confirmé par la répétition de l'électrophorèse des protéines sériques.

iii. Enquête familiale par électrophorèse :

Ce moyen est moins coûteux et plus facile par rapport aux méthodes de séquençage.

d. Variants génétiques de l'albumine :

A ce jour, 83 variants de l'albumine sérique ont été décrites. Parmi ceux-ci, 21 variants génétiques ont été trouvés dans le domaine I (15 dans le sous-domaine IA et 6 dans le sous-domaine IB), 25 dans le domaine II (13 dans le sous-domaine IIA, et 12 dans le sous-domaine IIB), et 37 dans le domaine III (13 dans le sous-domaine IIIA, et 24 dans le sous-domaine IIIB). Notez que les mutations affectant les sites de liaison de l'albumine sont moins susceptibles d'être détectés parce qu'ils se produiraient dans les régions intramoléculaires mal accessibles au solvant. Toutes les mutations génétiques sont localisées à l'intérieur soit des régions codantes ou des jonctions intron-exon. Dans l'ensemble, ces mutations peuvent être classées comme suit: 60 mutations faux-sens conduisant à la synthèse d'une variante ayant un acide aminé modifié, 7 mutations non-sens en créant un codon d'arrêt prématuré, 11 mutations du cadre de lecture conduisant à des codons d'arrêt prématurés, une insertion conduisant à un épissage d'intron défectueux et à la création d'un codon d'arrêt prématuré, une insertion qui conduit à l'activation d'un

site accepteur cryptique d'épissage, la suppression de 15 pb et la synthèse par conséquent d'une variante plus courte et trois variants d'épissage non détectés [2].

La majorité des variantes d'albumine résultent des substitutions de résidus simples et presque tous ont des charges nettes qui diffèrent de l'albumine normale à pH physiologique [2].

e. Variants endogènes et exogènes de l'albumine :

Comme toute méthode analytique de biologie médicale, l'électrophorèse peut voir son interprétation gênée par des interférences sources potentielles de facteurs confondants. Une interférence peut se définir comme «l'effet d'une substance présente dans l'échantillon qui modifie le résultat de l'analyse» [47]. Selon le portail de terminologie multidisciplinaire un facteur confondant ou de confusion «est un variable liée à la maladie ou à un autre évènement lié à la santé et qui est susceptible d'induire un biais dans l'analyse du lien». Appliquée à l'électrophorèse cette définition implique qu'un facteur confondant peut donner lieu à des interprétations erronées. Ces interférences peuvent être en rapport avec un évènement pré-analytique (hémolyse, lactescence), ou avec des substances issues d'une perturbation du métabolisme du patient (bilirubine, fibrinogène, hyperlipémie, acides biliaries, CRP), ou avec des substances exogènes administrées au patient dans un but thérapeutique (antibiotiques, anticorps monoclonaux, produits de remplissage, immunoglobuline polyvalentes humaines) ou diagnostique (produits de contraste iodés). La présence de ces différentes substances dans le sang circulant du patient va être à l'origine de modifications du profil électrophorétique et constituer de possibles sources de confusion pour le biologiste interpréteur [48].

f. Significations et applications pratiques des bisalbuminémies :

1. Aspects cliniques :

La présence d'une bisalbuminémie peut avoir parfois des conséquences cliniques. Par exemple, trois mutations, p.Leu90Pro, p.Arg242His et p.Arg242Pro forment des sites de liaison anormale et forte pour la L-thyroxine ou triiodothyronine. La mutation p.Leu90Pro est responsable du syndrome d'hypertriiodothyronémie dysalbuminémique familiale alors que les mutations p.Arg242His et p.Arg242Pro entraînent l'hyperthyroxinémie euthyroïdienne dysalbuminémique familiale. Cette hyperthyroxinémie dysalbuminémique familiale représente la cause la plus fréquente d'hyperthyroxinémie euthyroïde génétique dans les populations blanches, et a été retrouvée chez les Chinois et les Japonais aussi. Ces mutations ne sont pas détectables par électrophorèse ; mais ont été découvertes par une augmentation des taux plasmatiques de ces hormones et ces syndromes étaient souvent responsables des traitements médicaux ou chirurgicaux inappropriés [33]. Un troisième syndrome de ce type, l'hyperzincémie familiale, a été retrouvé mais la variante responsable n'a pas été détectée [33].

A ce jour, des états comme le diabète type 2 [31] [50], la gammopathie bénigne monoclonale [51], le myélome multiple à IgG [52], la sarcoïdose [53], la maladie rénale chronique [54], le syndrome néphrotique[35] [55], et la maladie d'Alzheimer [56] ont été associées aux bisalbuminémies. Cependant, ces cas sont très probablement le simple fruit du hasard.

2. Aspects thérapeutiques :

Dans le domaine de la biotechnologie, ces variantes pourraient servir comme antidotes, cytoprotecteurs ou cytotoxiques en cancérologie, ou encore comme thérapeutiques ciblant directement et spécifiquement les cellules et les organes

d'intérêt. La création d'une hémoprotéine recombinante ayant une poche à hème pourrait bouleverser l'avenir de la transfusion sanguine.

Les variantes possédant une affinité augmentée pour les ligands endogènes ou exogènes pourraient servir comme antidotes. Par exemple, l'albumine mutée en position 242 pourrait être utilisée comme traitement pour l'hyperthyroïdie chez la femme enceinte (l'albumine ne passe pas le placenta) qui est un état pathologique dans lequel l-L-thyroxine libre sérique est augmentée. L'utilisation de mutants spécifiques à haute affinité peut également être applicable à d'autres cas de concentrations pathologiques élevées de substances endogènes et à des cas de surdosage. Ces mutants pourraient également être utiles dans la dialyse d'albumine [34].

La fonction de dépôt et de transport du NO par Cys58 de l'albumine sérique humaine peut être améliorée à des fins thérapeutiques. Le transfert du NO de l'albumine portant un ou peu de molécules de NO attachées a des effets cytoprotecteurs, alors que le transfert des quantités augmentées de NO a des effets cytotoxiques [57]. Cela pourrait être utile dans le traitement des cancers [58].

III. Discussion des résultats :

1. Cas de bisalbuminémie associé à une forme chevauchante d'hépatite auto-immune et cholangite sclérosante (CAS N°1):

La bisalbuminémie acquise résulte de modifications structurelles d'une partie de l'albumine circulante soit par soustraction soit par addition de matière. Trois causes de bisalbuminémies acquises ont été largement documentées : le traitement par des antibiotiques à noyau β -lactame, à forte doses ou en présence d'une insuffisance rénale. La deuxième cause est représentée, par le kyste pancréatique fistulisé, situation à l'origine d'une protéolyse limitée de l'albumine par les enzymes pancréatiques. La modification acquise de l'albumine peut se voir aussi en présence de certaines immunoglobulines monoclonales qui se lient à la protéine, notamment chez les patients ayant un myélome [41].

Notre observation se singularise par la survenue d'une bisalbuminémie en dehors de ces étiologies connues. Cette albumine modifiée n'a été révélée que par l'électrophorèse capillaire, ce qui montre un gain en pouvoir résolutif de cette technique par rapport au gel d'agarose. Le variant de l'albumine a migré moins rapidement ce qui suggère sa taille plus importante ou sa charge moins prononcée que l'albumine normale. Il serait possible que ce variant soit issu d'une liaison plus durable à une forte quantité de bilirubine et/ou aux anticorps détectés en quantité importante chez la patiente. Il est à noter que la bisalbuminémie n'a disparu qu'après un traitement de 5 mois avec amélioration très nette de tous les paramètres perturbés, ce qui épaulé cette suggestion expliquant la modification de l'albumine chez cette patiente.

2. Cas de bisalbuminémie associé au syndrome néphrotique et hyperlipidémie mixte (CAS N°2) :

Le syndrome néphrotique est un syndrome de néphropathie glomérulaire. Sa définition est biologique, correspondant à la présence de la triade : protéinurie permanente et supérieure à 3 grammes/24h, hypo albuminémie inférieure à 30 grammes/litre et hypo protidémie inférieure à 60 grammes/litre. Ce syndrome est soit pur sans hématurie, ni hypertension ni insuffisance rénale ; soit impur en présence d'un ou plusieurs des trois signes précédents. Cliniquement, le syndrome néphrotique se traduit principalement par un syndrome œdémateux (non obligatoire). Il peut aussi se traduire par un épanchement des séreuses pouvant aller jusqu'au tableau d'anasarque (œdème généralisé se situant dans le tissu cellulaire sous cutané accompagné d'un épanchement dans les cavités constituées par les séreuses), une hypertension artérielle volo-dépendante et/ou des complications de ce syndrome. Parmi ces dernières il y a l'hyperlipidémie, les anomalies de la coagulation par fuite urinaire de l'anticoagulant naturel, l'antithrombine III, une diminution de la réponse immunitaire et donc une augmentation du risque infectieux par fuite urinaire des immunoglobulines, une dénutrition, l'augmentation de la fraction libre plasmatique des médicaments et l'effet néfaste de la protéinurie sur les tubules.

La bisalbuminémie acquise, en dehors de traitement par des fortes doses de β -lactamines, de pathologie pancréatique (fistule), ou de la fixation d'une immunoglobuline monoclonale chez les sujets atteints de myélome, est un événement exceptionnel [59].

Aucunes de ces étiologies n'a été retrouvée chez notre patient malgré les explorations. La modification de l'albumine observée serait probablement en rapport avec l'hyperlipidémie mixte (hypertriglycémie à 3,33g/l et hypercholestérolémie à 5,3g/l) observée chez le patient par liaison des acides gras libres à l'albumine

formant le variant à migration anodique révélé uniquement par électrophorèse capillaire car cette technique présente une meilleure résolution. Dans d'autres études, le retentissement serait probablement en raison de la présence d'un détergent associé au tampon de migration, et donc tous les composés de nature lipidique seront déplacés au niveau même du pic de l'albumine. Il en résulte une majoration de la concentration de l'albumine, un dédoublement ou un épaulement du pic, ce qui rend impropre l'utilisation de cet automate à la mesure de l'albumine dans ces cas particuliers, sauf si l'échantillon est traité par le Lipoclear[®] et soumis à une deuxième migration [60]. A l'inverse, avec l'électrophorèse sur gel d'agarose, cet aspect observé avec les sérums hyperlipémiques n'est pas constaté en raison de la migration préférentielle des lipoprotéines au niveau α -2 globulines ou β -1 globulines, avec parfois un aspect en moustache en β -1 globulines. Dans une revue tunisienne, Mrad M. et al. ont expliqué la bisalbuminémie par le fait que les β -lipoprotéines migrent en électrophorèse sur gel au niveau de la zone β -globulines et en électrophorèse capillaire au niveau de la zone de migration de l'albumine. Tous ses patients ont présenté une élévation du cholestérol sanguin avec ou sans augmentation des triglycérides [61].

3.Cas de bisalbuminémie associé au syndrome néphrotique induit par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (CAS N°3):

Chez notre patiente aucune des étiologies habituelles ne peut être retenue devant l'absence d'antécédent de traitement par des bêtalactamines, d'anomalie pancréatique et d'immunoglobuline monoclonale.

Le mécanisme physiopathologique dans le cas rapporté demeure inexpliqué, comme c'est le cas des bisalbuminémies acquises associées à d'autres contextes pathologiques (maladie d'Alzheimer, cancers digestifs, sarcoïdose, maladie de Waldenström).

Par contre, chez notre patiente, on remarque que le variant de l'albumine a migré moins rapidement que l'albumine normale suggérant que sa taille est plus importante ou que sa charge est moins prononcée que l'albumine normale [62]. Il serait donc possible que ce variant soit issu d'une liaison plus durable aux auto-anticorps présents chez notre patiente suivie pour maladie auto-immune. Ceci dit, d'autres études sont nécessaires afin de mieux comprendre l'étiologie et la signification physiopathologique et clinique de ce variant d'albumine [63].

4.3 Cas de bisalbuminémie acquises : 2 associés à une tumeur de la tête du pancréas et le troisième dans un contexte d'antibiothérapie par les bêtalactamines (CAS N°4,5 et 6):

Contrairement aux bisalbuminémies héréditaires qui traduisent la coexistence de deux types d'albumine de mobilité différente sur l'électrophorèse, les bisalbuminémies acquises sont le résultat de modifications structurales d'une partie de l'albumine circulante, soit par soustraction ou par addition de matière [64].

Il s'agit d'un événement biologique assez rare, qui peut survenir dans deux circonstances principales : la présence d'une fistule pancréatico-péritonéale, comme le cas de nos deux premiers patients (CAS N°4 et 5), ou lors d'une antibiothérapie par des bêtalactamines chez un insuffisant rénal, situation rencontrée chez la troisième patiente (CAS N°6). Dans ce cas, les cycles bêtalactames du fait de la diminution de leur excrétion rénale, se fixent sur les groupes basiques des protéines, ce qui augmente l'attraction anodique de l'albumine au niveau de l'électrophorèse [44,64]. Dans le cas des tumeurs du pancréas, il s'agit probablement d'une ouverture du canal pancréatique dans la cavité péritonéale, et la protéolyse de l'albumine par les enzymes pancréatiques dans le liquide d'ascite engendre la formation d'un variant, qui passera ensuite dans la circulation sanguine en raison de la perméabilité du péritoine. Les bisalbuminémies liées aux fistules

pancréatico-péritonéales sont décrites une quarantaine de fois dans la littérature, et sont classiquement associées aux pancréatites chroniques avec des faux kystes du pancréas. D'ailleurs certaines équipes ont suggéré l'utilisation du protidogramme comme examen de surveillance chez les patients présentant une pancréatite chronique, en considérant l'apparition d'une bisalbuminémie comme un signe indirect de la survenue d'une fistule ou la rupture de faux kystes pancréatiques [65].

CONCLUSION

Les 6 cas de bisalbuminémie rapportés dans ce travail sont d'étiologies acquises.

Dans la littérature les trois causes de bisalbuminémies acquises les plus largement documentées sont : le traitement par des antibiotiques à noyau β -lactame, kyste pancréatique fistulisé et fixation d'une immunoglobuline monoclonale sur l'albumine chez les sujets atteints de myélome.

Dans notre étude le mécanisme physiopathologique reste non élucidé dans le cas (N°3) de la bisalbuminémie associée à un syndrome néphrotique. Dans le cas (N°1) de la bisalbuminémie associée à une forme chevauchante de l'hépatite auto-immune et cholangite sclérosante, une liaison durable d'une forte quantité de bilirubine et/ou des auto-anticorps à l'albumine pourrait constituer une hypothèse physiopathologique. Et dans le cas (N°2) de la bisalbuminémie associée à un syndrome néphrotique compliqué d'hyperlipidémie mixte, liaison des acides gras libres à l'albumine pourrait constituer une hypothèse physiopathologique.

Vu les avancées dans les recherches sur l'albumine sérique humaine et la sous-documentation des cas de bisalbuminémies au Maroc, il serait souhaitable de répandre l'information concernant les bisalbuminémies dans le milieu médical et paramédical afin de dépister et documenter plus des cas et d'établir une base de données permettant ultérieurement d'établir un lien de causalité avec les pathologies associées et d'élucider le mécanisme physiopathologique en cause.

RESUME

RESUME :

Titre : Les bisalbuminémies acquises: à propos de six cas colligés au laboratoire de biochimie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

Mots clés: Bisalbuminémie, Electrophorèse, Syndrome néphrotique, Maladie auto-immune du foie, Cancer du pancréas.

Introduction :

Les bisalbuminémies, états rares caractérisées par la coexistence chez un même sujet de deux types d'albumine sérique, une normale et l'autre modifiée. Elles se caractérisent par un dédoublement ou un simple épaulement du pic de l'albumine sur le tracé de l'électrophorèse des protéines sériques. Considérés auparavant comme une curiosité biochimique, maintenant il revêt plusieurs intérêts en pratique clinique, et dans le domaine de la recherche.

Objectif :

Lever l'ambigüité sur un sujet d'actualité très intéressant mais sous-estimé car peu connu dans le domaine médical, et à ajouter nos constatations aux données de la littérature relatives à ce sujet.

Patients et méthodes :

C'est une étude rétrospective descriptive intéressant 6 cas de bisalbuminémies identifiés sur environ 35000 électrophorèses des protéines sériques pratiquées au service de biochimie-toxicologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail (HMMI) de Meknès sur une période de 10 ans (2009–2019).

Résultats :

Les résultats des électrophorèses des six cas colligés ont permis de poser le diagnostic de bisalbuminémie par la découverte d'un dédoublement du pic de l'albumine sérique chez les cas N° 1, 2, 3, 5 et 6, et un épaulement de ce pic chez le cas N° 4. Le reste des explorations effectués ont permis de conclure à une forme

chevauchante d'hépatite auto-immune et cholangite sclérosante chez le cas N°1, un syndrome néphrotique chez les cas N°2 et 3, un cancer du pancréas chez les cas N°4 et 5 et un cholangiocarcinome mis sous amoxicilline-acide clavulanique pour une infection respiratoire haute chez le cas N° 6.

Discussion :

Les 6 cas de bisalbuminémies sont d'étiologies acquises. Dans la littérature les causes de bisalbuminémies acquises les plus largement documentées sont : le traitement par des antibiotiques à noyau β -lactame (cas N°6) et fistule pancréatico-péritonéale (cas N°4 et 5). Le mécanisme physiopathologique reste non élucidé dans le cas (N°3) de la bisalbuminémie associée à un syndrome néphrotique. Dans le cas (N°1) de la bisalbuminémie associée à une forme chevauchante de l'hépatite auto-immune et cholangite sclérosante, une liaison durable d'une forte quantité de bilirubine et/ou des auto-anticorps à l'albumine pourrait constituer une hypothèse physiopathologique. Et dans le cas (N°2) de la bisalbuminémie associée à un syndrome néphrotique compliqué d'hyperlipidémie mixte, liaison des acides gras libres à l'albumine pourrait constituer une hypothèse physiopathologique.

ABSTRACT

Title: Acquired bisalbuminemia: about six cases collected from the biochemistry laboratory of the military hospital Moulay Ismail in Meknes.

Key words: Bisalbuminemia, Electrophoresis, Nephrotic syndrome, Autoimmune hepatitis, Pancreatic cancer.

Introduction:

Bisalbuminemia, a rare condition characterized by the coexistence in the same patient of two types of serum albumin, one normal and the other modified. They are characterized by a splitting or a simple shoulder of the albumin peak on the plot of the electrophoresis of serum proteins. Previously considered a biochemical curiosity, now it has several interests in clinical practice, and in the field of research.

Goals:

Disambiguate a very interesting but underestimated topical subject because lesser-known in the medical field, and add our findings to the data in the literature relating to this subject.

Patients and methods:

This is a descriptive retrospective study of 6 cases of bisalbuminemia identified on approximately 35,000 electrophoreses of serum proteins performed in the biochemistry-toxicology department of the Moulay Ismail military hospital (HMMI) in Meknes over a period of 10 years (2009–2019) .

Results:

The results of the electrophoresis of the six cases collected made it possible to make the diagnosis of bisalbuminemia by the discovery of a doubling of the peak of serum albumin in cases N ° 1, 2, 3, 5 and 6, and a shoulder of this peak in case N ° 4. The rest of the explorations carried out led to the conclusion that there is an overlapping form of autoimmune hepatitis and sclerosing cholangitis in case N ° 1, a

nephrotic syndrome in cases N ° 2 and 3, a pancreatic cancer in cases N ° 4 and 5 and a cholangiocarcinoma treated with amoxicillin–clavulanic acid for an upper respiratory infection in case N ° 6.

Discussion:

The 6 cases of bisalbuminemia have acquired etiologies. In the literature, the most widely documented causes of acquired bisalbuminemia are: treatment with antibiotics with a β -lactam nucleus (case N ° 6) and pancreato–peritoneal fistula (cases N ° 4 and 5). The pathophysiological mechanism remains unclear in the case (N ° 3) of bisalbuminemia associated with a nephrotic syndrome. In the case (N ° 1) of bisalbuminemia associated with an overlapping form of autoimmune hepatitis and sclerosing cholangitis, lasting binding of a high quantity of bilirubin and / or autoantibodies to albumin could constitute a pathophysiological hypothesis. And in the case (N ° 2) of bisalbuminemia associated with a complicated nephrotic syndrome of mixed hyperlipidemia, binding of free fatty acids to albumin could constitute a pathophysiological hypothesis.

ملخص:

عنوان الأطروحة: ازدواجية الألبومين الدموي المكتسبة حول 6 حالات تمت دراستها بمختبر الكيمياء الحيوية للمستشفى

العسكري مولاي إسماعيل بمكناس.

كلمات أساسية: ازدواجية الألبومين الدموي، الرحلان الكهربائي، متلازمة الكلوية، التهاب الكبد بالمناعة الذاتية، سرطان

البنكرياس.

مقدمة: تعتبر ازدواجية الألبومين الدموي حالة نادرة و تتميز بتواجد لنوعين من الألبومين في دم نفس المريض، أحدهما

طبيعي و الآخر معدل. و تتميز بازواجية ذروة مقياس الألبومين الدموي أو تراكب ذروتي هذا المقياس على الرحلان الكهربائي للبروتين. كانت تعتبر سابقا فضولا في الكيمياء الحيوية، لكن الآن لها أهمية كبرى في المجال السريري، البحث و التكنولوجيا الحيوية.

الأهداف: إزالة الغموض على موضوع مهم لم يحصل على قيمته لأنه غير معروف في المجال الطبي، و إضافة النتائج

التي توصلنا إليها إلى البيانات المتعلقة بهذا الموضوع.

المرضى و الأسباب: انها دراسة وصفية بأثر رجعي لستة حالات من ازدواجية الألبومين الدموي التي تم تحديدها على

ما يقرب من 35000 رحلان كهربائي للبروتين التي أجريت في قسم الكيمياء الحيوية في مستشفى العسكري مولاي إسماعيل في مكناس على مدى 10 سنوات (2009-2019).

نتائج: مكنت نتائج الرحلان الكهربائي للحالات الست التي تم جمعها من تشخيص حالة ازدواجية الألبومين الدموي عن

طريق اكتشاف ازدواجية ذروة مقياس الألبومين الدموي في الحالات رقم 1، 2، 3، 5 و 6، و تراكب ذروتي هذا المقياس في الحالة رقم 4. أدت بقية الاستكشافات التي تم إجراؤها إلى استنتاج أنه كان هناك شكل متداخل من التهاب الكبد المناعي الذاتي و التهاب الأقفنية الصفراوية المصلب في الحالة رقم 1، متلازمة الكلوي في الحالتان رقم 2 و 3، سرطان البنكرياس في الحالتان رقم 4 و 5 و سرطان الأوعية الصفراوية التي عولجت بحمض الأموكسيسيلين-كلافولانيك من أجل إصابة الجهاز التنفسي العلوي في الحالة رقم 6.

مناقشة: الحالات الست لازواجية الألبومين الدموي هم حالات مكتسبة. في الأدبيات، أكثر الأسباب الموثقة على نطاق

واسع لازواجية الألبومين الدموي المكتسبة هي: العلاج بالمضادات الحيوية بينا لاكتام (الحالة رقم 6) و ناسور بنكرياسي-البريتوني (الحالتان رقم 4 و 5). الآلية الفيزيولوجية المرضية لا تزال غير واضحة في حالة رقم 3 لازواجية الألبومين الدموي المرتبطة بمتلازمة كلوية. في الحالة رقم 1 لازواجية الألبومين الدموي المرتبط بشكل متداخل من التهاب الكبد المناعي الذاتي و التهاب الأقفنية الصفراوية المصلب، فإن الرابط الدائم بكمية عالية من البيليروبين و / أو الأجسام المضادة الذاتية للألبومين يمكن أن يشكل فرضية الفيزيولوجية المرضية. و في الحالة رقم 2 لازواجية الألبومين الدموي المرتبطة بفرط شحميات الدم المختلطة كمضاعفة للمتلازمة الكلوية، فإن ربط الأحماض الدهنية الحرة بالألبومين يمكن أن يشكل فرضية فيزيولوجية مرضية.

REFERENCES

- [1] K Bach-Ngohou, S Schmitt, D Le Carrer, D Masson, M Denis. Les dysalbuminémies. *Annales de Biologie Clinique*. 2005;63(2):127-134.
- [2] Fanali G, di Masi A, Trezza V, Marino M, Fanaso M. Human serum albumin : From bench to bedside. *Molecular Aspects of Medicine* 33(2012) 209-290.
- [3] Dovet D, Voet J. *Biochimie* 2ème édition; traduction de la 2ème édition par Guy Rousseau et Lionel Damenjoud 2005: 786.
- [4] Metais P, Agneray J, Ferrard G. *Biochimie clinique; biochimie analytique*. Edition Simep, 1997.
- [5] Aurélie Albert, Maryline Gaume, Sylvie Ughetto, Vincent Sapin, Anne Fogli. Évaluation du couplage protéinémie + électrophorèse des protéines sériques totales par technique capillaire (Capillarys 2, Sebia) : expérience clermontoise. *Annales de Biologie Clinique*. 2010;68(6):657-667.
- [6] Blessum C, Jeppsson JO, Aguzzi F, Bernon H, Bienvenu J. L'électrophorèse capillaire : principe et applications au laboratoire de biologie clinique. *Ann Biol Clin (Paris)* 57:643-57, 1999.
- [7] Cotton F, Malaviolle X, Vertongen F, Gulbis B. Evaluation of an automated capillary electrophoresis system in the screening for hemoglobinopathies. *Clin Lab* 55: 217-221,2009.
- [8] Clarke GM, Higgins TN. Laboratory Investigation of Hemoglobinopathies and Thalassemias: Review and Update. *Clin Chem* 46: 1284-1290, 2000.
- [9] <https://www.sebia.com/en-EN/produits/minicap-proteine-6>.
- [10] Marien M. Protéinogramme. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Biologie clinique, 90-10-0803, 2009.
- [11] Stéphane Berthélémy. Le bilan rénal. *Actualités Pharmaceutiques* Volume 54, Issue 549, Octobre 2015, Pages 55-58.
- [12] Stéphane Berthélémy. Le bilan lipidique. *Actualités Pharmaceutiques* Volume 53, Issue 534, March 2014, Pages 59-61.

- [13] **Stéphane Berthélémy**. Le bilan hépatique. Actualités Pharmaceutiques
Volume 54, Issue 544, March 2015, Pages 59–61.
- [14] **Brennan SO, George PM**. Three truncated forms of serum albumin associated with pancreatic pseudocyst. *Biochim Biophys Acta* 2000 ; 1481 : 337–43.
- [15] **Degos L**. Organisation générale de la réaction immunitaire. *Lexique immunologie*. Paris : Médecine–Sciences Flammarion ; 1989. 40p.
- [16] **Stryer L**. La biochimie. Paris : Médecine–Sciences Flammarion ; 1997.
- [17] **Le Carrer D**. Interprétation de l'électrophorèse des protéines.
Eurobiologiste 1989;23(182):221–7.
- [18] **Whicher JT, Spence CE**. Serum protein electrophoresis – an outmoded test? *Ann Clin Biochem* 1987;24:133–9.
- [19] **Dreyfus B**. L'hématologie. Paris : Flammarion ; 1992.
- [20] **Alyanakian MA**. Gammopathies monoclonales : diagnostic biologique. *Rev Fr Lab* 2002;329(suppl):18–21.
- [21] **Zandecki M, Genevieve F, Jego P, Grosbois B**. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Rev Med Interne* 2000;21:1060–74.
- [22] **Linck C, Keller H, Spengler GA, Riva G**. Is there such a thing as hyperalbuminemia? *Schweiz Med Wochenschr* 1970 ; 100 : 2056–64.
- [23] **Ferry M**. La dénutrition du sujet âgé. *Ann Biol Clin* 1990 ; 48 : 303–8.
- [24] **Yeh SS, Schuster MW**. Geriatric cachexia: the role of cytokines. *Am J Clin Nutr* 1999 ; 70 : 183–97.
- [25] **Bach–Ngohou K, Bettembourg A, Le Carrer D, Masson D, Denis M**. Évaluation clinicobiologique de la dénutrition. *Ann Biol Clin* 2004 ; 62 :395–403.
- [26] **Alexandre JA**. Les marqueurs biologiques de la dénutrition : place des profils nutritionnels. XXXIe colloque national des biologistes des hôpitaux. *Spectra Biol* 2003 ; 129 : 32–4.

- [27] **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.
- [28] **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.
- [29] **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.
- [30] **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.
- [31] **Ouzzif Z, Derouiche M.** Bisalbuminémie héréditaire chez un patient diabétique et hypertendu. *Ann Biol Clin* 2002 ; 60 : 707–10.
- [32] **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.
- [33] **Kragh–Hansen U, Minchiotti L, Galliano M, Peters Jr T.** Human serum albumin isoforms : Genetic and molecular aspects and functional consequences, *Biochim. Biophys. Acta* (2013).
- [34] **Mitzner.** Extracorporeal liver support–albumin dialysis with the Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS), *Ann. Hepatol.* 10 (Suppl. 1) (2011) S21–S28.
- [35] **Hoang MP, Baskin LB, Wians FHJ.** Bisalbuminuria in an adult with bisalbuminemia and nephrotic syndrome. *Clin Chim Acta* 1999 ; 284 :101–7.
- [36] **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.

- [37] Winter V, Rosenvall A, Heikkila S, Von Essen R. Acquired bisalbuminemia in staphylococcal endocarditis treated with dicloxacillin. *Scand J Infect Dis* 1992 ; 24 : 811-4.
- [38] Bismuth C, Crapie P, Guyon A. Bisalbuminémie transitoire sous bêtalactamines lors d'intoxication phalloïdienne. *Nouv Presse Med* 1976 ; 5 : 1696.
- [39] Levine BB. Immunologic mechanisms of penicillin allergy. A haptenic model system for the study of allergic diseases of man. *N Engl J Med* 1966 ; 275 : 1115-25.
- [40] Guibaud S, Bolot JF, Arnaud P. Transient bisalbuminemia in 12 patients receiving antibiotics in large doses. *Pathol Biol* 1973 ; 7 : 707-11.
- [41] Rousseaux J, Debeaumont D, Scharfman A, Pommelet P, Dautrevaux M, Biserte G. Bisalbuminémies au cours des pancréatites : modifications structurales de la sérumalbumine humaine par les enzymes protéolytiques du pancréas. *Clin Chim Acta* 1976 ; 71 : 35-46.
- [42] Bradley EL. Complications of chronic pancreatitis. *Surg Clin North Am* 1989 ; 69 : 481-97.
- [43] Grosdidier J, Boissel P, Bresler L, Poussot D. Le traitement chirurgical des épanchements séreux enzymatiques d'origine pancréatique. *Chirurgie* 1987 ; 113 : 775-9.
- [44] Delacour H, Desrame J, Bouhsain S, Bechade D, Lecoules S, Clerc Y. A propos d'une bisalbuminémie. *Ann Biol Clin* 2002 ; 60 : 719-22.
- [45] Tichy M. Complex of IgA1-lambda paraprotein and albumin. *Neoplasma* 1977 ; 24 : 533-6.
- [46] Harboe M, Folling I. Complex formation between monoclonal IgM and albumin. *Scand J Immunol* 1974 ; 3 : 51-60.
- [47] Kroll MH, Elin RJ. Interference with clinical laboratory analyses, *Clin chem* 1994; 40 (11) : 1996-2005.

- [48] Colette Chapuis Cellier, Christine Lombard, Isabelle Dimet, Marie-Nathalie Kolopp Sarda. L'électrophorèse des protéines sériques en biologie médicale : interférences et facteurs confondants. *Revue francophone des laboratoires* (février 2018) : Volume 2018, n° 499 pages 47–58.
- [49] Andersen JT, Sandlie I. The versatile MHC class I-related FcRn protects IgG and albumin from degradation: implications for development of new diagnostics and therapeutics, *Drug Metab. Pharmacokinet.* 24 (2009) 318–332.
- [50] Bellomo A, Mancinella M, Troisi G, Marigliano V. A rare familiar case of hereditary bisalbuminemia and diabetic predisposition: a possible predictive link? *Arch. Gerontol. Geriatr.* 50 (2010) 345–346.
- [51] 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.* 48 (2002) 2076–2077.
- [52] Srikrishna G, Mathai D, Abraham OC, Kaur A, Kanagasabapathy AS, Pulimood BM. IgG multiple myeloma and alloalbuminemia: as unusual association, *J. Assoc. Physicians India* 42 (1994) 331–332.
- [53] Simundic AM, Miler M, Nikolac N, Topic E, Carzavec D, Milanovic B, et al. Bisalbuminemia in a male Croatian patient with sarcoidosis, *Biochem. Med.* 19 (2009) 95–100.
- [54] Ejaz AA, Krishna M, Wasiluk A, Knight JD. Bisalbuminemia in chronic kidney disease, *Clin. Exp. Nephrol.* 8 (2004) 270–273.
- [55] Ahmad J, Khan AS, Siddiqui MA, Tewari SG, Khan RU. Bisalbuminemia in nephrotic syndrome (a case report), *Jpn. J. Med.* 23 (1984) 45–47.
- [56] Shetty JK, Prakash M, Gopalakrishna K. Bisalbuminemia in an adult male with Alzheimer's disease, *Indian J. Med. Sci.* 61 (2007) 356–357. S.R.
- [57]] Ishima Y, Yoshida F, Kragh-Hansen U, Watanabe K, Katayama N, Nakajou K, et al. Cellular uptake mechanisms and responses to NO transferred from mono- and poly-S-nitrosated human serum albumin, *Free Radic. Res.* 45 (2011) 1196–1206.

- [58] Ishima Y, Hara M, Kragh-Hansen U, Inoue A, Suenaga A, Kai T, et al. Elucidation of the therapeutic enhancer mechanism of poly-S-nitrosated human serum albumin against multidrug-resistant tumor in animal models, *J. Control. Release* 164 (2012) 1–7. hi, T. Kageoka, R.
- [59] Fatima Zahra, Hajoui Asmaa, Biaz Lamyaa, Zouiten Samira Mechtani Abdellah, Dami Sanaa Bouhsain, Zohra Ouzzif. Un cas de bisalbuminémie chez une patiente avec adénocarcinome digestif; *Ann Biol Clin* 2015 ; 73 (2) : 190–4.
- [60] Colette Chapuis Cellier, Christine Lombard, Isabelle Dimet, Marie-Nathalie Kolopp Sarda. L'électrophorèse des protéines sériques en biologie médicale : interférences et facteurs confondants *Revue francophone des laboratoires*, N° 499, Février 2018.
- [61] Mrad M, Bouzid K, Kamoun M, Ben Hamza A, Talbi E, Bartkiz A, Bahlous A, Abdelmoula J. Fausses bisalbuminémies révélées en électrophorèse capillaire des protéines sériques. *La Tunisie Médicale* – 2014 ; Vol 92 (n°02) : 187–188.
- [62] Jaeggi-Groisman SE, Byland C, Gerber H. Improved sensitivity of capillary electrophoresis for detection of bisalbuminemia. *Clin Chem* 2000; 46:882–3.
- [63] Chhabra S, Bansal F, Saikia B, Walker Minz R. Bisalbuminemia: A Rarely Encountered Protein Anomaly. *J Lab Physicians*. 2013 Jul–Dec; 5(2): 145–146.
- [64] Y. Tance, T. Deneuille, K.–P. Tiev, C. Tolédano, M. Gain, L. Josselin–Mahr, J. Cabane, A. Kettaneh. Un pic transitoire sur l'électrophorèse des protides sériques. *La Revue de médecine interne* 30 (2009) 436–437.
- [65] J. Desramé, H. Delacour, D. Béchade, C. Adem, J.–J. Raynaud, S. Lecoules, G. Coutant, J.–P. Algayres. Fistule pancréatico-péritonéale avec bisalbuminémie. *Presse Med* 2005; 34: 223–6.



Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 20/024

سنة 2020

ازدواجية الألبومين الدموي المكتسبة
تجربة مختبر الكيمياء الحيوية وعلم السموم بالمستشفى العسكري
مولاي إسماعيل في مكناس
(بصدد 6 حالات)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2020/01/13

من طرف

السيد خالد أيوب

المزداد في 1994/03/26 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

ازدواجية الألبومين الدموي - الرحلان الكهربائي - متلازمة الكلوية - التهاب الكبد بالمناعة الذاتية - سرطان البنكرياس

اللجنة

السيد مودن محمد كريم الرئيس
أستاذ في الطب الداخلي

السيدة فاطمة البوخريسي المشرف
أستاذة مبرزة في الكيمياء الإحيائية

السيد محمد الرامي
أستاذ في علم الطفيليات وعلم الفطريات

السيد الكرطوطي عبد السلام
أستاذ في الصيدلة السريرية

السيد محمد السبيطي
أستاذ مبرز في علم الجراثيم فيرولوجيا