

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2015

THESE N°: 249

**LES BISALBUMINEMIES : A PROPOS DE CINQ CAS COLLIGES
AU LABORATOIRE DE BIOCHIMIE-TOXICOLOGIE DE L'HMIMV**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mme. Elizabeth Onyekachi UGOANI
Née le 02 Octobre 1985 à Lagos (Nigeria)

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Bisalbuminémie – Electrophorèse – Albuminémie – Syndrome néphrotique.

JURY

Mr. L. CHABRAOUI

Professeur de Biochimie et Chimie

Mme. Z. OUZZIF

Professeur de Biochimie et Chimie

Mme. N. CHERKAOUI

Professeur de Pharmacie Galénique

Mr. M. RABHI

Professeur de Médecine Interne

Mr. A. DAMI

Professeur de Biochimie et Chimie

Mr. A. BELMEKKI

Professeur d'Hématologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSaid Younes	Pathologie Chirurgicale

Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali

Pr. CHAHED OUZZANI Houria

Pr. EL YAACOUBI Moradh

Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah

Pr. LACHKAR Hassan

Pr. YAHYAOUY Mohamed

Neurologie

Radiologie

Gastro-Entérologie

Traumatologie Orthopédie

Gastro-Entérologie

Médecine Interne

Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib

Pr. DAFIRI Rachida

Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique

Radiologie

Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNIAOUI Mohamed

Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*

Pr. CHAD Bouziane

Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**

Cardiologie

Pathologie Chirurgicale

Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid

Pr. HACHIM Mohammed*

Pr. KHARBACH Aïcha

Pr. MANSOURI Fatima

Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale

Médecine-Interne

Gynécologie -Obstétrique

Anatomie-Pathologique

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Pr. BAYAHIA Rabéa

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif

Pr. BENSOUDA Yahia

Pr. BERRAHO Amina

Pr. BEZZAD Rachid

Pr. CHABRAOUI Layachi

Pr. CHERRAH Yahia

Pr. CHOKAIRI Omar

Pr. KHATTAB Mohamed

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique

Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**

Néphrologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pharmacie galénique

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Biochimie et Chimie

Pharmacologie

Histologie Embryologie

Pédiatrie

Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Pr. BENSOUDA Adil

Pr. BOUJIDA Mohamed Najib

Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza

Pr. CHRAIBI Chafiq

Pr. DAOUDI Rajae

Pr. DEHAYNI Mohamed*

Chirurgie Générale

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Gastro-Entérologie

Gynécologie Obstétrique

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*

Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation

Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Traumatologie Orthopédie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AIT OURHROUI Mohamed
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. HSSAIDA Rachid*
 Pr. LAHLOU Abdou
 Pr. MAFTAH Mohamed*
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. NASSIH Mohamed*
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
 Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik

Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique

Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation

Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique

Pr. ZERAIDI Najia

Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique

Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr. ZOUBIR Mohamed*
 Pr. TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik

Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie

Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique

Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 Pr. BENSEFFAJ Nadia
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Immunologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie

Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





DEDICACES



A DIEU

O Dieu, j'ai cherchée et je n'ai pas trouvée mieux que Toi. Tes voies sont uniques ! Tu es le Dieu d'amour, de grâce, de justice et de paix,

Ton amour pour moi (et pour tout le monde) existait dès ma conception et durera jusqu'à mon dernier souffle. Ton amour inconditionnel est constant ; je n'ai pas à me battre pour le gagner. Tu m'apprends à aimer tout le monde ; non seulement les 'bienfaiteurs', car tout âme Vous est précieux et Tu désires que tous viennent à Toi.

En véritable justice T'as payé le prix que je ne peux jamais payer pour que je vive en liberté, et que je puisse te suivre à poids léger; sans crainte ni souci. Tu me pardones librement dès que j'avoue mes défauts ; non par mérite mais par Ta grâce et Ton amour incessant.

J'ai une relation intime et précieuse avec Toi. Nos conversations sont des dialogues; pas de monologue. Tu T'intéresses à toutes les détails de ma vie et Tu me conseilles même dans les petites tâches quotidiennes. Je Te dois tout ce que je suis ; Tu m'as conduit jusqu'ici et Tu ne me laisseras point ; bon berger.

Tu ne me laisses point dans le doute en ce qui concerne mon avenir. Avec Toi je suis sûre que je suis sauvée et que je Te verrai un jour.

Merci, Dieu, mon Père et Père de mon Seigneur.





A MON PAYS, LE NIGERIA

Je remercie les dirigeants, les fonctionnaires et tous ceux qui ont contribué à la réalisation de mon rêve de devenir médecin, dès mon enfance jusqu'à aujourd'hui.

Je remercie vivement Mademoiselle Uche Onwuama pour son amour, son amitié et sa poursuite de mon rêve. Que Dieu vous récompense !

Merci Nigeria pour ton amour, ta vision et ton investissement en moi.

Que Dieu bénisse Le Nigeria ! Vive le Nigeria !!





AU MAROC

A feu sa Majesté Hassan II

Chef Suprême et Chef d'Etat Major Général des Forces Armées Royales

Que Dieu l'accueille en sa sainte miséricorde

A Sa Majesté le Roi Mohammed VI

Chef Suprême et Chef d'Etat Major Général des Forces Armées Royales

Que Dieu Glorifie son règne et le préserve

A la Faculté de médecine de Rabat

Mon grand respect à tous les maitres qui m'ont enseignés et dirigés. Ma gratitude à tous les employés de la Faculté qui ont contribué la réalisation de cette rêve : les garçons d'amphi, les techniciens de laboratoires, les Résidents, le personnel administratif,..., jusqu'au Doyen de la Faculté.

Mes remerciements et amour à mes collègues Médecins qui m'ont accueilli, vécus avec moi et appris les bases de Darija. Je vous aime tous.

Que Dieu vous bénisse !





A la Crèche La Tendresse à Hay Nahda 1

Grand Merci et milles bisous à ma chérie, Madame Touria HALIMI, propriétaire et gérante de la crèche pour son aide à franchir les moments difficile de l'éducation de ma petite princesse. Merci ma chérie coco pour ton amour, les efforts et toutes tes heures supplémentaires !! Que Dieu te rembourse et qu'Il vous bénisse ; toi et ta famille.

Merci à tous les employés de la crèche pour leur amour et efforts. Vous rendez mes journées plus rentables. Merci à tous les enfants qui sont devenus les membres de la famille de ma fille.

Bisous à vous tous !!





A LA FAMILLE LAMPTEY

A mon mari, Mr Elliot Nii Lantei LAMPTEY

Merci beaucoup, mon cœur, mon superman! Tu seras toujours la première personne sur terre avec qui je partagerai mon heure de bonheur. Ton énergie, dynamisme, bon cœur, et ton amour pour Dieu sont uniques. Tu actives ma vie et tu combles mes insuffisances.

Que nous vivions beaucoup d'années de joie et de bonheur ensemble ! Je t'aime !!

A ma fille, Mademoiselle Emmanuella Amarachi LAMPTEY

Je remercie Dieu pour ta présence dans la vie de tes parents. Tu nous as appris à mieux apprécier nos parents. Chaque jour avec toi, on apprend une nouvelle leçon. Ton amour et ton charme ont complètement changés nos vies.

On travaille pour que ta vie soit mieux que nos vies. Tu es pour nous une source d'inspiration et d'espoir. On vous aime, notre belle princesse !!

Aux autres membres de la grande famille LAMPTEY

Je suis profondément reconnaissante de faire partie de vous. Merci pour votre amour, votre accueil et pour avoir bien éduqué votre fils, mon cher mari.

Vos efforts ne seront ni perdus ni gaspillés.





A LA FAMILLE UGOANI

A mes parents, Mr Martin Anene UGOANI et Mme Rita Ugo UGOANI.

Les mots ne suffiront jamais pour décrire mes sentiments et ma gratitude. Merci beaucoup pour tous vos sacrifices pour moi et pour vos autres enfants, afin de nous offrir une vie mieux que ce que vous avez vécu. En devenant maman, j'ai mieux compris vos sacrifices et maintenant je continue dans vos pas. Comme Daddy le disait, 'education is the best legacy to leave a child'; ce qui correspond aux souhaits de maman.

A mes frères et sœur

Dans ce monde qui devient de plus en plus compétitif, moins aimant et plus superficiel, c'est bien de savoir que j'ai des gens qui m'aiment sans condition. On recueillera les fruits de nos efforts, si Dieu le veut, on en mangera et on en laissera pour nos enfants.

Allez, les soldats, on fonce !

Aux autres membres de la famille UGOANI

Je vous témoigne mon amour et ma reconnaissance. Que Dieu vos bénisse !!





A LA FAMILLE RIC

Ma gratitude à vous tous, je regrette que je ne puisse pas vous nommer tous. Je vous remercie pour vos prières et votre soutien..

Merci à Dr Jack et sa femme Mme Anne WALD. Merci et bisous aux chéries Mlle Sue BEAMAN, Mlle Connie HUFFER et Mlle Veronica MBRUK, à Mr Alan GOGBSAHIAN et sa famille, à la famille ANYANWU, à la famille REINECK, à la famille NGBANDA, à la famille YORO, à Mr Gabla DIAGRO, à Mr Mike et Mme Jenny RUSSON, à Mr Tracy TROXEL et sa famille, à Mr David HUTTON et sa famille, à Mr Peter LEE et sa famille, à la famille DAHOUD, et à Mr Jerry et Mme Tess ARLEDGE., et aux nombreuses autres familles

Que L'éternel vous bénisse et vous récompense.





A LA FAMILLE AUST

Famille des champions !!! Mes frères et sœurs loin de ma famille d'origine. Avec vous je me sens à l'aise, libre et en communion fraternelle. Vous partagez librement et avec sacrifice. Je sais que je peux compter sur vous.

Merci à Mlle Lavina JOSEPH, à Mr Kyenkyehene KUSI, à Mr Bright BENFOR, à Mr Kwadwo BOAKYE et sa famille, à Mlle Ngozi ORAGWU, à Mme Francesca OKOH, à Mlle Victoria PEPPRAH, à Mlle Dorothy APPIAH, à Mr Isaac Nii SAPEI, à Mr Ebenezer Nana TETTEH, et plein d'autres frères et sœurs !!

May we grow from strength to strength together, in Jesus' name.



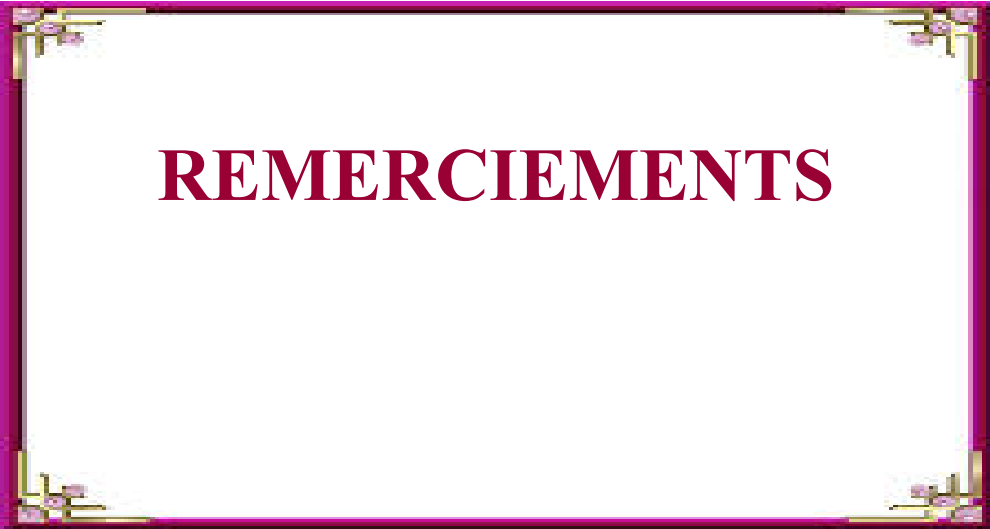


A TOUS CEUX QUE JE N'AI PAS NOMMÉE

'To err is human but to forgive is divine'. L'être humain peut oublier mais Dieu n'oubliera point. Je vous rappelle que toute tasse d'eau froide qui m'a été offert sera récompensée.

Je vous témoigne l'expression de ma profonde reconnaissance.





REMERCIEMENTS



À notre maitre et président de thèse

Monsieur le Professeur Layachi CHABRAOUI

Professeur de Biochimie et Chimie

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse.

Nous vous présentons tout notre respect devant vos compétences professionnelles, votre grand accueil et votre disponibilité

Veuillez agréer, Cher Maitre, l'expression de notre vive reconnaissance, notre grand respect et nos respectueuses considérations.





À notre maitre et rapporteur

Madame le professeur OUZZIF Zohra,

Professeur de Biochimie-Chimie

Je vous serai toujours reconnaissante de m'avoir encadré. Je vous remercie pour la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de travailler avec moi. Je vous remercie pour toute la peine que vous vous êtes donnée, pour votre travail soigné, et pour avoir facilité l'accès aux données qui ont été utilisées dans ce travail.

Que ce travail puisse vous honorer et faire votre fierté.

Que Dieu vous bénisse et qu'Il remplisse votre vie d'amour, de joie et de bonheur.

Veuillez agréer, Chère Maitre, l'expression de mes sentiments respectueux





A notre maitre et Juge

Monsieur le Professeur Monsef RABHI

Professeur de Médecine Interne

Nous vous remercions pour votre gentillesse en acceptant de juger notre travail. Votre savoir mis au jugement de cette thèse ne pourra que lui donner plus de valeur.

Veuillez agréer, Maitre, l'expression de ma haute considération.





A notre maitre et Juge

Madame le Professeur Naoual CHERKAOUI

Professeur de Pharmacie Galénique

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.

Je vous remercie pour votre accueil et votre disponibilité.

Veillez agréer, Professeur, la manifestation de ma grande reconnaissance.





A notre maitre et Juge

Monsieur le Professeur DAMI Abdellah

Professeur de Biochimie-Chimie

Votre présence est pour nous, l'occasion d'exprimer notre admiration de votre grande gentillesse et généreuse sympathie. Nous sommes très heureux de vous avoir parmi les membres du jury.

Recevez, Maitre, l'expression de mon profond respect.





A notre maitre et Juge

Monsieur le Professeur Belmekki Abdelkader

Professeur d'Hématologie

Nous sommes honorés de vous avoir dans notre jury de thèse.

Veillez accepter, Maitre, l'expression de nos remerciements.



**LISTES
DES ABREVIATIONS ET
ILLUSTRATIONS**

LISTE DES ABBREVIATIONS

A/G	: Albumine/Globulines
ACE	: Antigène Carcino Embryonnaire
ADNc	: Acide DésoxyriboNucléique Complémentaire
AFP	: Alpha Foeto Protéine
AGE	: Advanced Glycation Endproduct
ALAT	: Alanine Amino Transférase
ARNm	: Acide Ribonucléique Messenger
ASAT	: Aspartate Amino Transférase
BK	: Bacille De Koch
βLSE	: Beta Lactamases à Spectre Etendu
CCMH	: Concentration Corpusculaire Moyen En Hémoglobine
CRP	: C Reactive Protein
CYFRA	: Cytokeratin Fragment
ECBU	: Examen Cytobactériologique Des Urines
FT4	: Free Tyroxine
GGT	: Gamma- Glutamyl Transpeptidase
H2O2	: Peroxyde Hydrogène
HB	: Hémoglobine

HSA	: Human Serum Albumin
HTA	: Hypertension Artérielle
Ig	: Immunoglobuline
LDH	: Lactate Deshydrogénase
NSE	: Neuron Specific Enolase
OMI	: Œdèmes des Membres Inférieurs
pH	: Potentiel Hydrogène
SA	: Semaines d'Aménorrhée
SDS	: Sodium Dodecyl Sulfate
TCA	: Temps de Céphaline Activée
TP	: Taux de Prothrombine
TPHA	: Treponema Pallidum Haemagglutination Assay
TSHus	: Thyréostimuline Humaine Ultrasensible
VDRL	: Veneral Diseases Research Laboratory
VGM	: Volume Globulaire Moyen
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine
VN	: Valeurs Normales
VS	: Vitesse de Sédimentation

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Automate Hydrasys®	17
Figure 2 : Automate Capillarys®	19
Figure 3 : Profil électrophorétique du cas numéro 1	23
Figure 4 : Profil électrophorétique du cas numéro 2	24
Figure 5 : Profil électrophorétique du cas numéro 3	25
Figure 6 : Profil électrophorétique du cas n° 4 montrant l'apparition de la bisalbuminémie tout au début.	26
Figure 7 : Profil électrophorétique du cas n° 4 montrant clairement la bisalbuminémie	27
Figure 8 : Profil électrophorétique du cas n° 4 montrant la disparition de la bisalbuminémie après rémission du syndrome néphrotique	28
Figure 9 : Electrophorèse des protéines sériques sur acétate de cellulose du cas numéro 5 (A) et d'un sérum normal (B)	29
Figure 10 : Profil électrophorétique sur acétate de cellulose du sérum du fils du cas numéro 5 (A) et d'un sérum normal (B)	30
Figure 11: Organisation du gene et de l'ARNm de l'albumine sérique humaine	40
Figure 12: Structure primaire de l'albumine sérique humaine (11)	42
Figure 13: Organisation en domaine de l'albumine sérique humaine (3)	44

Figure 14 : Isomères de l'albumine sérique humaine (1).	46
Figure 15 : Glycation des protéines	48
Figure 16 : Oxydation de l'albumine. (24).....	51
Figure 17 : Variantes de l'albumine sérique humaine détectées en Italie par électrophorèse sur acétate de cellulose aux pH 8.6 et 5.0. (4)	62
Figure 18 : Distribution des mutations associées à la bisalbuminémie au sein du gène de l'albumine. (4).....	69

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Examens biologiques pratiqués à l'admission du cas numéro 1	32
Tableau II: Examens biologiques pratiqués à l'admission du cas numéro 2	33
Tableau III: Examens biologiques pratiqués à l'admission du cas numéro 3...	35
Tableau IV : Résultats des bilans biologiques du cas numéro 5.....	36
Tableau V: Acides aminés constituant l'albumine Sérique humaine.....	43
Tableau VI: Principales mutantes artificielles de l'albumine Sérique humaine	58
Tableau VII: Liste de variantes génétique connues de l'albumine sérique humaine	63
Tableau VIII: Variantes génétiques connues de la pro albuminé.....	67
Tableau IX: Résumé des données des dossiers médicaux des cinq cas	82
Tableau X: Résumé des données des résultats des électrophorèses des protéines sériques des cinq cas	83
Tableau XI: Résumé des données d'autres bilans biologiques des cinq cas	84



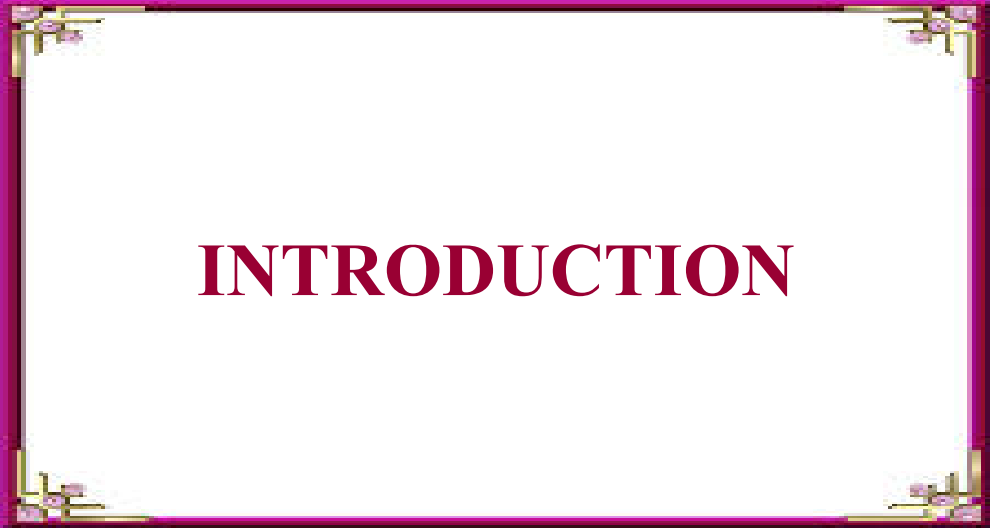
SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	4
I. PATIENTS	5
1. <i>OBSERVATION 1 (CAS N° 1)</i>	5
2. <i>OBSERVATION 2 (CAS N° 2)</i>	7
3. <i>OBSERVATION 3 (CAS N° 3)</i>	10
5. <i>OBSERVATION 5 (CAS N°5) [PR OUZZIF, (6)]</i>	13
II- METHODES.....	15
1. <i>TECHNIQUES ANALYTIQUES (ELECTROPHORETIQUES)</i>	15
1.1. PRINCIPE	15
1.2. TECHNIQUES	16
1.2.1 Technique sur acétate de cellulose	16
1.2.2 Technique sur gel d'agarose.....	16
1.2.3 Electrophorèse capillaire.....	18
2. <i>PARAMETRES BIOLOGIQUES ANALYSES</i>	21
3. <i>AUTRES BILANS PRATIQUES</i>	21
RESULTATS.....	22
I. PROFILS ELECTROPHORETIQUES DES CAS	23
II. RESULTATS DES AUTRES BILANS BIOLOGIQUES	30
DISCUSSION	37
I. DISCUSSION GENERALE.....	38
1. <i>LES PROTEINES SERIQUES</i>	38
1.1. DEFINITION.....	38
1.2. FRACTIONS PROTIDIQUES OBTENUES PAR ELECTROPHORESE DES PROTEINES SERIQUES (16).....	38
2. <i>L'ALBUMINE SERIQUE HUMAINE</i>	39
2.1. STRUCTURE	39
2.1.1- Structure génétique.....	39

2.1.1.1. Gene de l'Albumine sérique humaine	39
2.1.1.2. Transcript du gène de l'Albumine Sérique Humaine	39
2.1.2. Structure protéique.....	41
2.1.2.1. Structure primaire.....	41
2.1.2.2. Structure secondaire	44
2.1.2.3. Structure tertiaire.....	44
2.2. QUELQUES PROPRIETES DE L'ALBUMINE SERIQUE HUMAINE	47
2.2.1. Propriétés chimiques.....	47
2.2.1.1. Glycosylation et glycation	47
2.2.1.2. Nitrosylation et nitration.....	49
2.2.1.3. Oxydation	50
2.2.2. Propriétés liantes.....	52
2.2.3. Propriétés enzymatiques	53
2.2.3.1. Propriétés enzymatiques de l'albumine humaine sérique.....	53
2.2.3.2. Propriétés enzymatiques des complexes Hème et hémine-HSA	53
2.3. VARIATIONS DE L'ALBUMINE SERIQUE HUMAINE.....	54
2.3.1. Variations Quantitatives.....	54
2.3.1.1. Hyperalbuminémies.....	54
2.3.1.2. Hypoalbuminémies.....	54
2.3.1.3. Analbuminémies	54
2.3.2. Variations Qualitatives.....	55
3. <i>VARIANTES ARTIFICIELLES DE L'ALBUMINE SERIQUE HUMAINE</i>	55
3.1. VARIANTES ARTIFICIELLES POUR ETUDES PHYSICO-CHIMIQUES	56
3.1.1. Variantes glyquées.....	56
3.1.2. Variante tronquée.....	56
3.2. VARIANTES ARTIFICIELLES AYANT DES PROPRIETES PHARMACEUTIQUES POTENTIELLES.....	56
3.2.1. Mutantes possédant une demi-vie prolongée	56
3.2.2. Mutantes antibactériennes.....	57

3.2.3. Variantes résistantes à l'oxydation	57
3.2.4. Variantes transporteuses de l'oxygène.....	57
4. <i>LES BISALBUMINEMIES</i>	59
4.1. EPIDEMIOLOGIE.....	59
4.2. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE DES BISALBUMINEMIES (4).....	60
4.3. CLASSIFICATION DES BISALBUMINES SELON LES MOBILITES ELECTROPHORETIQUES.....	60
4.3.1. Le Type Fast.....	60
4.3.2. Le Type Slow	61
4.4. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE DES BISALBUMINEMIES.....	64
4.4.1. Moyens de diagnostic étiologique	64
4.4.1.1. Séquençage protéique et / ou génétique.....	64
4.4.1.2. Suivi paraclinique	64
4.4.1.3. Enquête familiale par électrophorèse.....	65
4.4.2. Etiologies des bisalbuminémies	65
4.4.2.1 Bisalbuminémies Acquises	65
4.4.2.2 Bisalbuminémies héréditaires	65
4.5. VARIANTES GENETIQUES DE L'ALBUMINE SERIQUE HUMAINE.....	66
4.5.1. Variantes de la proalbumine sérique humaine	66
4.5.1.1. Synthèse et sécrétion	66
4.5.1.2. Effets de la mutation sur la structure, la stabilité et la fonction de la protéine.....	67
4.5.2. Variantes de l'albumine sérique humaine.....	68
4.5.2.1. Modifications structurales.....	68
4.5.2.2. Stabilité in vivo et in vitro	70
4.5.2.3. Modifications fonctionnelles	71
4.6. SIGNIFICATIONS ET APPLICATIONS PRATIQUES DES BISALBUMINES	
73	
4.6.1. Aspects cliniques	73

4.6.2. Aspects thérapeutiques.....	74
4.6.3. Importance dans le domaine de la recherche.....	74
II. DISCUSSION DE NOS RESULTATS	75
1. CAS DE BISALBUMINEMIE ASSOCIEE A UN ADENOCARCINOME HEPATIQUE SECONDAIRE	75
2. LES TROIS CAS DE BISALBUMINEMIE ASSOCIEE AU SYNDROME NEPHROTIQUE (OBSERVATIONS 2, 3 ET 4).....	76
3. LE CAS DE BISALBUMINEMIE ASSOCIEE AU DIABETE ET A L'HYPERTENSION ARTERIELLE (OBSERVATION 5).	78
CONCLUSION.....	79
ANNEXES	81
RESUMES	86
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	90



INTRODUCTION

INTRODUCTION

Les Bisalbuminémies, appelées plus rarement para-albuminémies ou allo-albuminémies sont des états rares (fréquence de 1/300 à 1/3000 (1)), caractérisées par la coexistence chez un même sujet de deux types d'albumine sérique plasmatique; une normale et l'autre modifiée (la bisalbumine). L'électrophorèse des protéines sériques à pH alcalin objective chez les porteurs deux albumines de mobilités différentes. Cette différence de mobilité électrophorétique se traduit sur le support électrophorétique (acétate de cellulose ou gel d'agarose) par un doublement partiel de la bande d'albumine qui, après intégration densitométrique, montre soit un pic avec épaulement, soit deux pics bien différenciés de l'albumine

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

Dans le domaine de la recherche, la découverte des bisalbumines a permis de mieux comprendre l'albumine sérique humaine, molécule très prometteuse, mystérieuse, sujet des recherches poussées (2,3) ainsi que les conséquences de ses variations in vivo et in vitro.

Dans le domaine de la biotechnologie, il y a un essor idéologique avec la création des variantes artificielles à but précis. 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 (3, 4). La création d'une hémoprotéine recombinante ayant une poche à hème (5) pourrait bouleverser l'avenir de la transfusion sanguine.

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, soutenant des recherches poussées et des essais, 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 syndrome d'hypertriiodothyronémie dysalbuminémique familiale et l'hyperthyroxinémie dysalbuminémique euthyroïdienne familiale ont été associées aux états de bisalbuminémies par la découverte des mutations du gène de l'albumine sérique humaine. Néanmoins, il existe de nombreux autres cas de bisalbuminémies associées à d'autres pathologies bien documentées dans la littérature. Ces associations suggèrent-elles une relation cause-effet ou sont-elles le simple fruit du hasard?

Le présent travail se propose de présenter 05 cas de bisalbuminémie colligés au laboratoire de biochimie – toxicologie de l'HMIMV, et de comparer les données obtenues à celles de la littérature. Cette étude vise principalement à lever l'ambiguïté sur un sujet d'actualité très intéressant mais sous-estimé car peu connu dans le domaine médical et paramédical, et à ajouter nos constatations aux données de la littérature relatives à ce sujet, en précisant nos particularités propres. Cela pourrait être utile un jour pour définir, dans le cadre d'une recherche scientifique plus avancée, la nature anodine ou non de ces états de bisalbuminémies

**PATIENTS
ET
METHODES**

I. PATIENTS

5 cas de bisalbuminémie ont été identifiés sur environ **42000** électrophorèses des protéines sériques pratiquées au service de biochimie-toxicologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V sur une période de 23 ans (1992-2015).

1. OBSERVATION 1 (CAS N° 1)

Il s'agit d'une patiente de 62 ans hospitalisée au service de médecine interne pour des douleurs de l'hypochondre droit, cédant aux antispasmodiques et évoluant depuis un mois dans un contexte d'apyrexie et d'amaigrissement chiffré à 5 kg. Elle n'avait aucun antécédent d'hépatopathie, de néoplasie ou d'automédication abusive.

L'examen clinique à l'admission, trouvait une patiente hypertendue, au pouls normal, apyrétique, anictérique. L'examen abdominal trouvait un abdomen souple, sans masse palpable et sans hépato splénomégalie. Le reste de l'examen clinique était sans particularité.

Le résumé des données des bilans paracliniques figurent dans les tableaux I, VII et VII. Le bilan biologique objectivait un syndrome inflammatoire (CRP à 240 mg/L, VS à 110mm/h), une cholestase minime (les phosphatases alcalines étaient à 196 UI/L, et les GGT étaient à 80 UI/L, une cholestérolémie à 3.57g/l et un taux de triglycérides sériques à 1.55g/l). L'ionogramme sanguin montrait une hypocalcémie à 85mg/l. Les fonctions rénale et thyroïdienne étaient conservées. Les marqueurs tumoraux étaient franchement élevés (l'antigène carcino embryonnaire ACE à 997ng/ml, l'antigène carbohydrate Ca 19-9 à

2083UI/ml et l'antigène carbohydrate Ca 125 à 262.3 UI/ml), alors que l'AFP était normale. L'hémogramme objectivait une anémie microcytaire normochrome à 9.5g/dl d'hémoglobine avec un bilan d'hémostase normal.

L'électrophorèse capillaire des protéines sériques réalisée sur le Capillarys® de la société Sébia (figure 2), révélait (figure3) une protéinémie à 69g/l, une hypoalbuminémie importante à 28.5g/l, et une inflammation avec augmentation des alpha-2 globulines à 13.46g/l. Le profil électrophorétique objectivait, par ailleurs, une bisalbuminémie en l'absence de tout traitement par les bêtalactamines ou de pancréatite (lipasémie normale à 28U/L). Cela se traduisait par un dédoublement de la bande d'albumine avec l'existence d'un variant rapide, migrant en avant de l'albumine et ayant un taux inférieur à celui de la fraction normale (Le rapport albumine (normale)/ albumine (variant rapide) était de 3). Devant ce profil électrophorétique de bisalbuminémie et pour affirmer le caractère acquis ou héréditaire de cette anomalie, une enquête familiale était menée, elle intéressait les parents de la patiente ainsi que l'un de ses fils qui montraient tous un profil normal à l'électrophorèse des protéines sériques. Par conséquent, l'aspect acquis de cette bisalbuminémie était retenu.

Le scanner abdominal montrait une hépatomégalie hétérogène, le foie abritant de multiples masses hypodenses, diffuses et de tailles différentes. La rate, les reins et le pancréas étaient d'aspect normal. L'étude anatomopathologique de la biopsie hépatique concluait en une métastase d'un adénocarcinome moyennement différencié, dont le profil immunohistochimique peut cadrer avec une origine gastro-intestinale. La fibroscopie œsogastroduodénale mettait en évidence une gastropathie congestive dont les

biopsies étaient en faveur d'une gastrite antro-fundique chronique et folliculaire, d'activité modérée, non atrophique sans métaplasie intestinale avec présence d'*Helicobacter pylori*. Une coloscopie menée jusqu'au bas fond cæcal montrait la présence de deux processus au niveau du colon descendant dont l'étude anatomopathologique objectivait des polypes villeux en dysplasie de haut grade. Dans le cadre de la recherche d'une localisation secondaire de l'adénocarcinome, le scanner thoracique était normal et la scintigraphie osseuse est revenue normale.

La patiente a reçu une chimiothérapie palliative et l'évolution était favorable.

2. OBSERVATION 2 (CAS N° 2)

Il s'agit d'une jeune fille âgée de 16 ans, adressée au service de médecine interne pour œdèmes des membres inférieurs et pâleur cutanée.

Ses antécédents se résumaient à une tuméfaction cervicale non explorée, une tuberculose traitée chez le père et l'absence de toute automédication ou de traitement au long cours.

La malade rapportait l'apparition depuis 3 mois d'œdèmes des membres inférieurs atteignant le torse le matin avec une régression dans la journée, associés à une asthénie, des palpitations, une toux sèche, ainsi que des vomissements spontanés postprandiaux.

L'examen physique à l'admission trouvait une patiente de petite taille pesant 40 kg, apyrétique, présentant une tachycardie à 144 battements par minute, une pâleur cutanée et conjonctivale, et un goitre homogène.

Sur le plan paraclinique, les examens biologiques pratiqués à l'admission ont objectivés un syndrome néphrotique caractérisé par une protéinurie massive à 42g/24h, une hypo protéinémie à 34g/l et une hypoalbuminémie à 8g/l ; une hypercholestérolémie à 3.3g/l ; un syndrome inflammatoire (VS à 96 mm à la première heure, protéine C-réactive à 62.2 mg/L et fibrinogène à 13 g/L).

L'électrophorèse capillaire des protéines sériques (Figure 4) révélait un profil avec une hypoalbuminémie à 8g/l, une hypogammaglobulinémie à 5.3g/l et une augmentation des alpha-2 globulines à 14.72g/l. Elle a, en outre, objectivé une bisalbuminémie en dehors de tout traitement par les bêtalactamines et de pancréatite (lipasémie normale à 30U/L). La bande d'albumine était dédoublée et montrait l'existence d'un variant rapide, migrant en avant de l'albumine et ayant un taux inférieur à celui de la fraction normale (Le rapport albumine (normale)/ albumine (variant rapide) est de 1.7)).

Le reste du bilan biologique a révélé une hyponatrémie avec hypochlorurémie, une hypocalcémie, un taux de créatinine sérique de 3mg/L associé à une azotémie de 0.1g/L et une hypouricémie à 30mg/L). Les fonctions hépatique et thyroïdienne étaient normales. La numération formule sanguine objectivait une anémie (hémoglobine à 9.3 g/dl) microcytaire hypochrome arégénérative. Le bilan martial confirmait l'origine ferriprive de cette anémie (le taux du récepteur soluble de la transferrine était augmenté). Le bilan d'hémostase montrait un allongement du TCA à 62 secondes (témoin à 35s). Le dosage des marqueurs tumoraux révélait une augmentation du Carbohydre antigène Ca 125 à 514,4 U/ml et du Ca 15-3 à 45U/ml. Sur le plan bactériologique, la coproculture isolait *Salmonella* productrice de bêtalactamase

à spectre élargie. Les sérologies des hépatites virales A, B, et C, de la syphilis et du VIH étaient toutes négatives ainsi que les tests immunologiques recherchant une maladie de système.

La radiographie et le scanner thoraciques montraient un épanchement pleural gauche avec un aspect évoquant un pneumoblastome. La biopsie pulmonaire objectivait un remaniement fibro-inflammatoire chronique non spécifique avec absence de lésion tumorale. L'échographie abdominale montrait la présence d'une lame d'épanchement intrapéritonéale au niveau du cul de sac de Douglas. L'échographie thyroïdienne montrait une thyroïde hypertrophiée d'aspect globuleux. La biopsie des glandes salivaires montrait un parenchyme salivaire accessoire siège d'une sialadénite chronique non spécifique avec présence de dépôts amyloïdes. La fibroscopie œsogastroduodénale mettait en évidence une œsophagite de stade I avec une pangastrite erythématoblanchâtre. La tomodensitométrie cérébrale était sans particularité en dehors d'une sinusite maxillaire gauche. La malade recevait comme traitements la ciprofloxacine 500 mg /j, Lasilix 1g à 2g/j associés à un régime pauvre en sel.

Dans les tableaux II, VI et VII figurent les résultats paracliniques du cas numéro 2.

3. OBSERVATION 3 (CAS N° 3)

Mr. A.A âgé de 25 ans, sans antécédent particulier, présente depuis 1 mois des œdèmes des membres inférieurs avec bouffissure du visage, prise de poids non chiffrée et des urines foncées ; le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général.

L'examen physique a retrouvé un patient en bon état général présentant un œdème palpébral. L'examen des membres, a objectivé des œdèmes des membres inférieurs bilatéraux, blancs, mous prenant le godet associés à une hyperpigmentation de la peau au niveau du tiers inférieur des deux jambes. L'examen abdomino-pelvien a constaté un abdomen souple, sans ascite ni hépato splénomégalie. Le reste de l'examen somatique, cardiovasculaire, pleuro-pulmonaire, thyroïdien, néphro-urologique et ostéoarticulaire été sans particularité.

L'exploration biologique a mis en évidence un syndrome néphrotique caractérisé par une protéinurie à 13.38g/24h, une hypoprotidémie à 37g/l avec hypoalbuminémie à 16.21g/l et compliqué par une dyslipidémie (hypercholestérolémie à 6.91g/l, et une hypertriglycéridémie à 4.48g/l) ; et un syndrome inflammatoire (protéine C-réactive à 42.8 mg/L, fibrinogène à 7,6 g/L). L'électrophorèse capillaire des protéines sériques a objectivé une hypoalbuminémie à 16.21g/l, une hypogammaglobulinémie à 2.55g/l et une augmentation des alpha-2 globulines à 11.21g/l. En outre, le profil électrophorétique a objectivé une bisalbuminémie en dehors de tout traitement par les bétalactamines et de pancréatite (lipasémie normale à 31U/L) ; se

caractérisant par un dédoublement de la bande d'albumine avec l'existence d'un variant rapide, migrant en avant de l'albumine à un taux inférieur à celui de la fraction normale (Le rapport albumine (normale)/ albumine (variant rapide) est de 1.28) . A l'ionogramme sanguin, on a noté une hypokaliémie à 2.9mmol/l associée à une hypocalcémie à 79mg/l. Le reste du bilan biochimique était sans anomalies. L'hémogramme n'a pas montré d'anémie et le bilan d'hémostase était normal. Les sérologies des hépatites virales A, B, et C, de la syphilis et du VIH étaient toutes négatives). Les tableaux III, VI et VII résument les données des résultats paracliniques du cas numéro 3.

La radiographie pulmonaire et l'échographie abdominale étaient normales. La biopsie rénale a mis en évidence une lésion glomérulaire minime.

Le patient a été mis sous corticothérapie et la rémission était incomplète.

4. OBSERVATION 4 (CAS N° 4)

Il s'agit d'une femme âgée de 22 ans, sans antécédent médical particulier, qui a développé un syndrome oedemato-ascitique à la 34^{ème} semaine d'aménorrhée de sa première grossesse.

L'examen clinique a objectivé un œdème généralisé, mou, bilatéral et indolore, touchant les membres inférieurs, l'abdomen, la face y compris les lèvres. La pression artérielle sanguine était de 100/60mmHg.

Les bilans biologiques ont révélé un syndrome néphrotique pur (absence d'hématurie, hypertension artérielle et insuffisance rénale). L'échographie abdomino-pelvienne a objectivé des reins bien différenciés de taille normale et une grossesse monofoetale évolutive correspondant à l'âge gestationnel.

L'accouchement par césarienne a eu lieu à la 36^{ème} semaine, donnant naissance à un enfant de poids de 2 kilogrammes.

L'évolution post-partum a été marquée par la régression spontanée de l'œdème et la rémission partielle du syndrome néphrotique. L'étude histologique pratiquée deux mois après l'accouchement a objectivé une glomérulonéphrite à lésion glomérulaire minime.

Pendant la rémission partielle, une bisalbuminémie acquise et transitoire a été observée sur l'électrophorèse capillaire (figures 6 et 7). Cette bisalbuminémie a disparu après rémission complète (figure 8), mais elle est réapparue après rechute du syndrome néphrotique six mois après rémission complète.

5. OBSERVATION 5 (CAS N°5) [PR OUZZIF, (6)]

Le patient est diabétique depuis dix ans, hypertendu depuis un an et présente une cécité bilatérale qu'il a développée il y a un an aussi (rétinopathie diabétique). L'interrogatoire du patient révèle l'absence de prise d'antibiotiques, notamment de bêtalactamines.

Sur le plan paraclinique, l'électrophorèse des protéines sériques de ce sujet (figure 9), réalisée sur acétate de cellulose (type Cellogel® de la société Sebia), révèle une protéinémie à 64 g/L (62-85 g/L) et un dédoublement de la bande de l'albumine. L'existence d'un variant rapide est précisée en pratiquant, sur le même support et côte à côte, l'électrophorèse du sérum du propositus et celle d'un sérum témoin normal (figure 9). Le rapport albumine 2 (normale)/albumine 1 (variant rapide) est de 0,97.

Le reste du bilan biochimique d'entrée (tableau IV) montre une glycémie à jeun à 10 mmol/L (N : 4 – 6,30 mmol/L), une azotémie à 36 mmol/L (N : 2,5 – 7,5 mmol/L), une créatininémie à 664 µmol/L (N : 50 – 120 µmol/L), une calcémie à 2,11 mmol/L (N : 2,30 – 2,60 mmol/L) et une phosphorémie à 2,42 mmol/L (N : 0,80 – 1,30 mmol/L). Une protéinurie à 3,75 g/24 h (N < 0,150 g/24h) est également retrouvée. Les paramètres du bilan électrolytique, hépatique, lipidique ainsi que l'amylasémie et l'amylasurie sont sans anomalie. L'hémogramme objective une anémie à 9,8 g/dL, d'hémoglobine (N : 13 – 17 g/dL), normochrome, normocytaire, non régénérative.

Une enquête familiale est alors menée. Elle intéresse deux fils du patient dont le plus jeune, âgé de 35 ans, possède le même variant rapide que son père

révélé à l'électrophorèse des protéines sériques sur acétate de cellulose (figure 10). Le rapport albumine 2 (normale)/ albumine 1 (variant rapide) est de 0.97. Le reste du bilan biochimique se révèle normal chez les deux fils. Les données des résultats des bilans paracliniques du cas numéro 5 sont dans les tableaux IV, VI et VII.

II- METHODES

L'ensemble des dossiers-patients analysés ont été conservés dans les archives des services concernés sous format papiers, d'où la difficulté de les consulter convenablement.

1. TECHNIQUES ANALYTIQUES (ELECTROPHORETIQUES)

Nous nous intéresserons plus particulièrement aux techniques électrophorétiques, qui sont à la base de l'identification des différents cas de bisalbuminémies étudiés.

1.1. PRINCIPE

L'électrophorèse des protéines demeure un examen simple, peu onéreux actuellement totalement automatisé. Elle représente une analyse très utilisée en biologie clinique pour séparer les différentes fractions protéiques contenues dans un milieu complexe comme le sérum ou les urines (7)).

Elle vise à séparer en différentes fractions, sous l'influence d'un champ électrique et sur un support judicieusement choisi selon le contexte de la mise en œuvre de la technique, l'ensemble des protéines circulantes (8). De ce fait les protéines sont séparées en fonction de leur mobilité électrophorétique dans un tampon alcalin de faible molarité, donc elles se déplacent dans un sens déterminé, qui dépend du pH de la solution étudiée et du pH isoélectrique des protéines (9).

1.2. TECHNIQUES

Les techniques électrophorétiques utilisées ont connu une évolution considérable au fil du temps, en terme de support, rapidité et sensibilité d'où l'existence de nombreuses méthodes pour la réalisation de cet examen.

Le laboratoire de biochimie de l'HMIMV 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 :

- ✓ *2000-2001* : L'acétate de cellulose a été utilisé comme support,
- ✓ *2001* : Le gel d'agarose a été introduit au laboratoire grâce à l'acquisition de l'Hydrasys® de chez Sebia.
- ✓ *Depuis juin 2008* : La technique d'électrophorèse capillaire (EC) est employée sur le Capillarys® de la même société.

1.2.1 Technique 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(10)).

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 (11).

1.2.2 Technique sur gel d'agarose

L'électrophorèse sur gel d'agarose 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. Ces protéines séparées sont colorées par une solution d'amidoschwarz.

Cette technique est réalisée sur l'automate Hydrasys® de chez Sébia (Figure 1), où le densitomètre (à 570 nm) donne une quantification relative précise de chaque zone individualisée(12)



Figure 1 : Automate Hydrasys®
(Laboratoire de biochimie, HMIMV)

1.2.3 Electrophorèse capillaire

Cette méthode de séparation est considérée comme très performante (en particulier sur le plan résolution), avec une très bonne reproductibilité, une rapidité d'exécution et une sécurité par automatisation complète (identification code barre). Elle fait donc partie des outils dont un laboratoire analytique moderne a besoin aujourd'hui (12) (13).

L'électrophorèse capillaire est une technique analytique qui permet la séparation et la quantification de nombreux paramètres biologiques dont les protéines sériques. Le principe utilisé est celui de l'électrophorèse capillaire en solution libre permettant la séparation de molécules chargées en fonction de leur mobilité électrophorétique propre dans un tampon de pH constant et de flux électro-osmotique plus ou moins important.

Dans le laboratoire de biochimie de l'HMIMV, l'électrophorèse capillaire est réalisée sur le Capillarys® (Sébia) (Figure 2). Ce système comprend huit capillaires en parallèle, permettant huit analyses simultanées. Sur ce système, l'injection des échantillons dans les capillaires, est effectuée à l'anode par aspiration. La séparation est ensuite réalisée en appliquant une différence de potentiel constante de 9 000 V aux extrémités de chaque capillaire (thermostaté à 35 °C).



Figure 2 : Automate Capillaris®
(Laboratoire de biochimie, HMIMV)

La détection directe des protéines est effectuée à 200 nm côté cathode (12).
La séparation repose donc sur 2 phénomènes (14).

✓ **La différence de mobilité électrophorétique** entre les analytes à séparer, ce qui se traduit par des vitesses de migration différentes dans le tampon d'électrophorèse à l'intérieur du capillaire ;

✓ **Le courant d'électroendosmose** qui est plus important, il permet dans la même manipulation de séparer à la fois les anions et les cations.

Dans ces conditions, les protéines chargées négativement migrent de l'anode vers la cathode.

Les capillaires sont ensuite lavés par une solution de lavage, puis par le tampon d'analyse. Avec le tampon basique utilisé, six fractions sont séparées dans l'ordre suivant : γ -globulines, β 1- et β 2-globulines, α 1- et α 2-globulines et albumine (12). Un logiciel permet la reconstitution des courbes sous forme de protéinogramme.

Cette méthode présente de nombreux avantages en comparaison des électrophorèses réalisées sur gel. Tout d'abord, c'est une technique complètement automatisée qui fonctionne en vase clos, du prélèvement de l'échantillon jusqu'à l'émission du tracé électrophorétique. Ensuite, c'est un système rapide effectuant 100 tests à l'heure(15).

La reproductibilité de l'électrophorèse capillaire est supérieure à celle de l'électrophorèse en gel d'agarose, ceci s'explique par la méthode de mesure des

protéines (mesure d'absorption dans l'UV pour la technique en capillaire et analyse densitométrique de la quantité de colorant absorbé pour l'agarose) (13).

Un exemple de tracé électrophorétique obtenu sur le Capillarys au laboratoire de Biochimie de l'HMIMV est illustré par la figure 7.

2. PARAMETRES BIOLOGIQUES ANALYSES

Les résultats biologiques relevés à partir de ces dossiers concernent les paramètres figurant dans le tableau VII.

3. AUTRES BILANS PRATIQUES

D'autres bilans ont été effectués, selon les cas, soit dans un but étiologique soit dans le bilan des complications et du terrain. Il s'agit notamment de l'échographie abdomino-pelvienne, de la radiographie thoracique et de la Tomodensitométrie (TDM).



RESULTATS

I. PROFILS ELECTROPHORETIQUES DES CAS

Ci-dessous sont les résultats des électrophorèses des 5 cas.

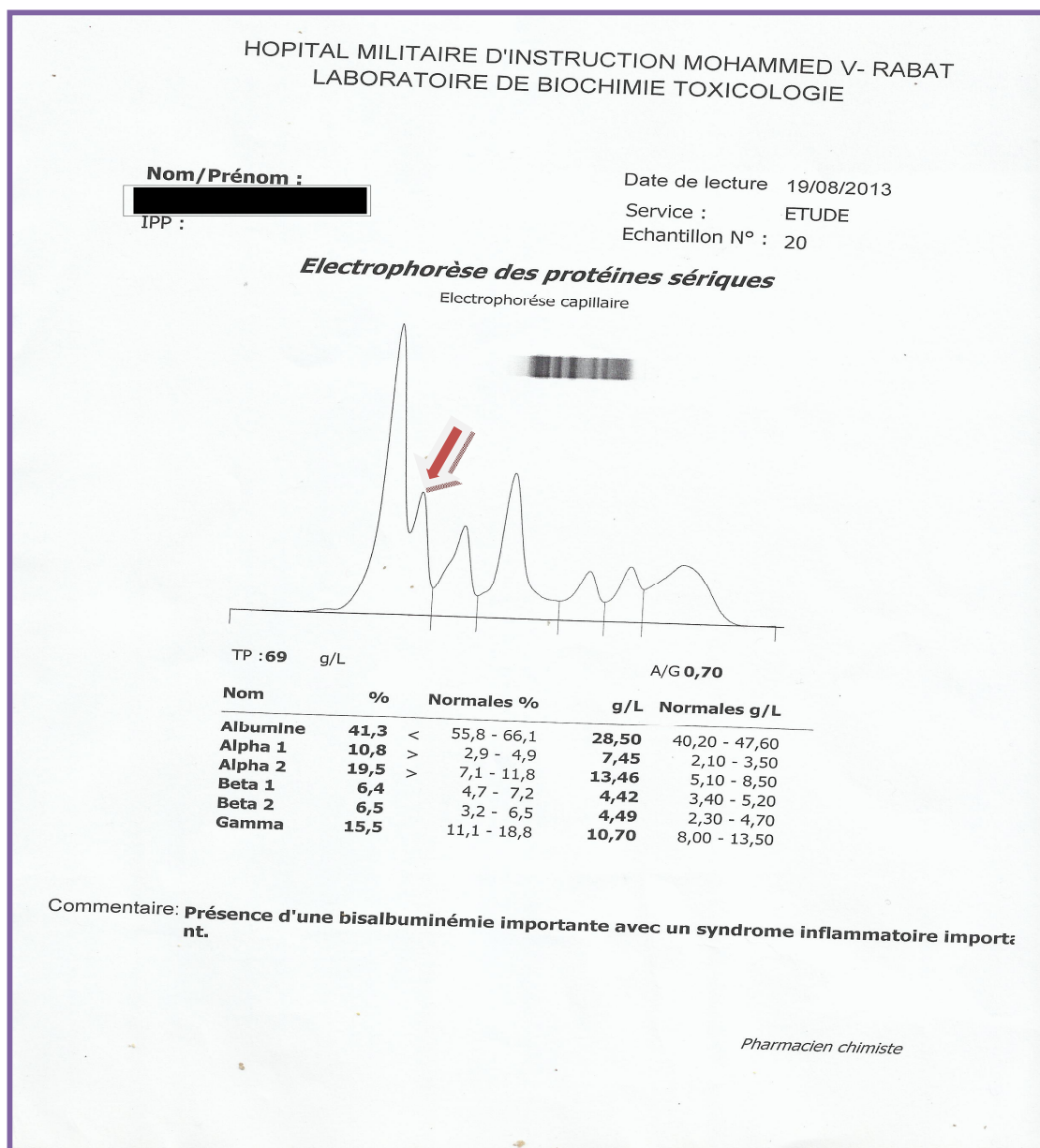


Figure 3 : Profil électrophorétique du cas numéro 1

Les bisalbuminémies: à propos de cinq cas colligés au laboratoire de biochimie-toxicologie de l'HMIMV

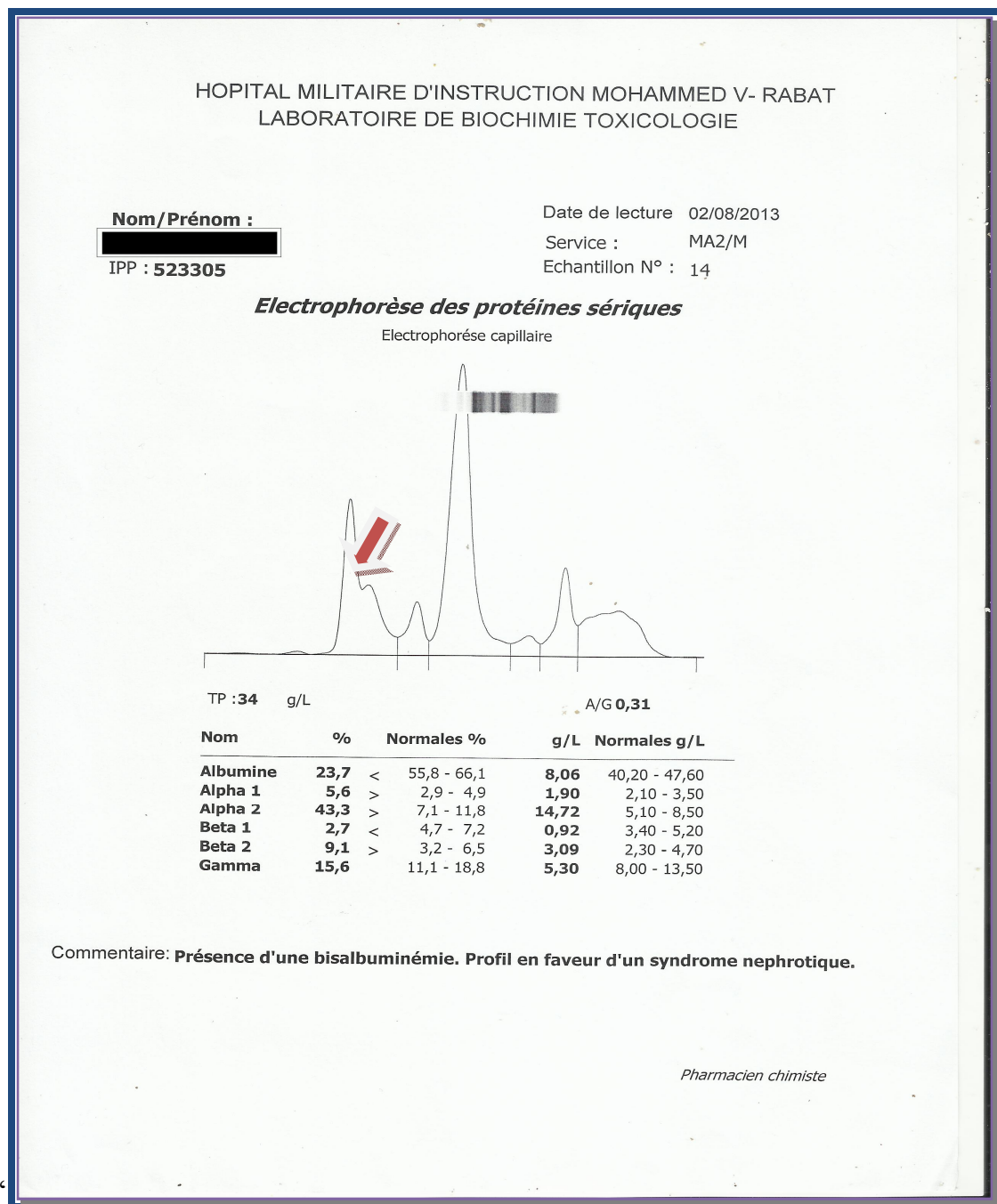


Figure 4 : Profil électrophorétique du cas numéro 2

Les bisalbuminémies: à propos de cinq cas colligés au laboratoire de biochimie-toxicologie de l'HMIMV

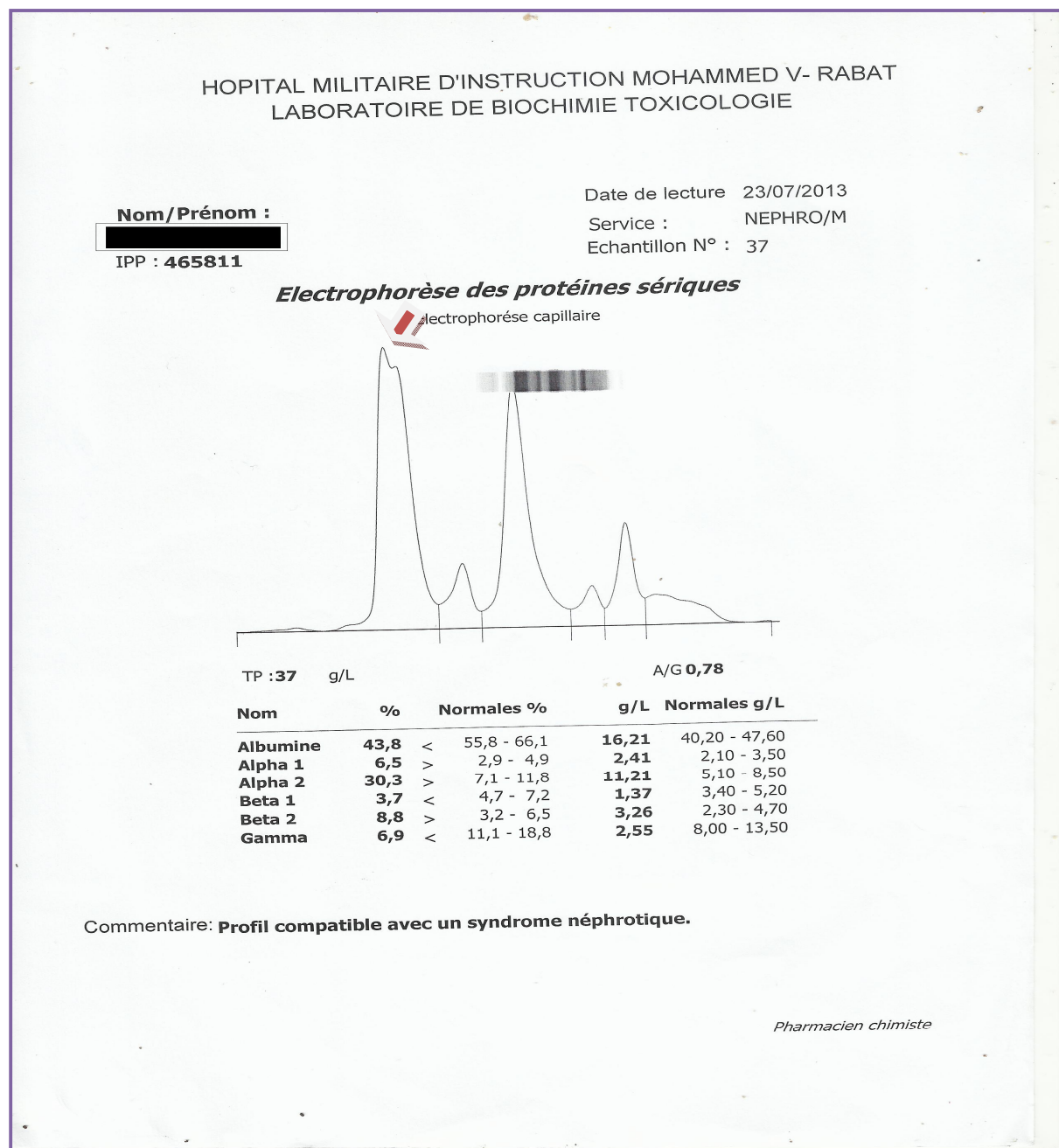


Figure 5 : Profil électrophorétique du cas numéro 3

Les Figures 6-8 illustrent les profils électrophorétiques du 4^{ème} cas.

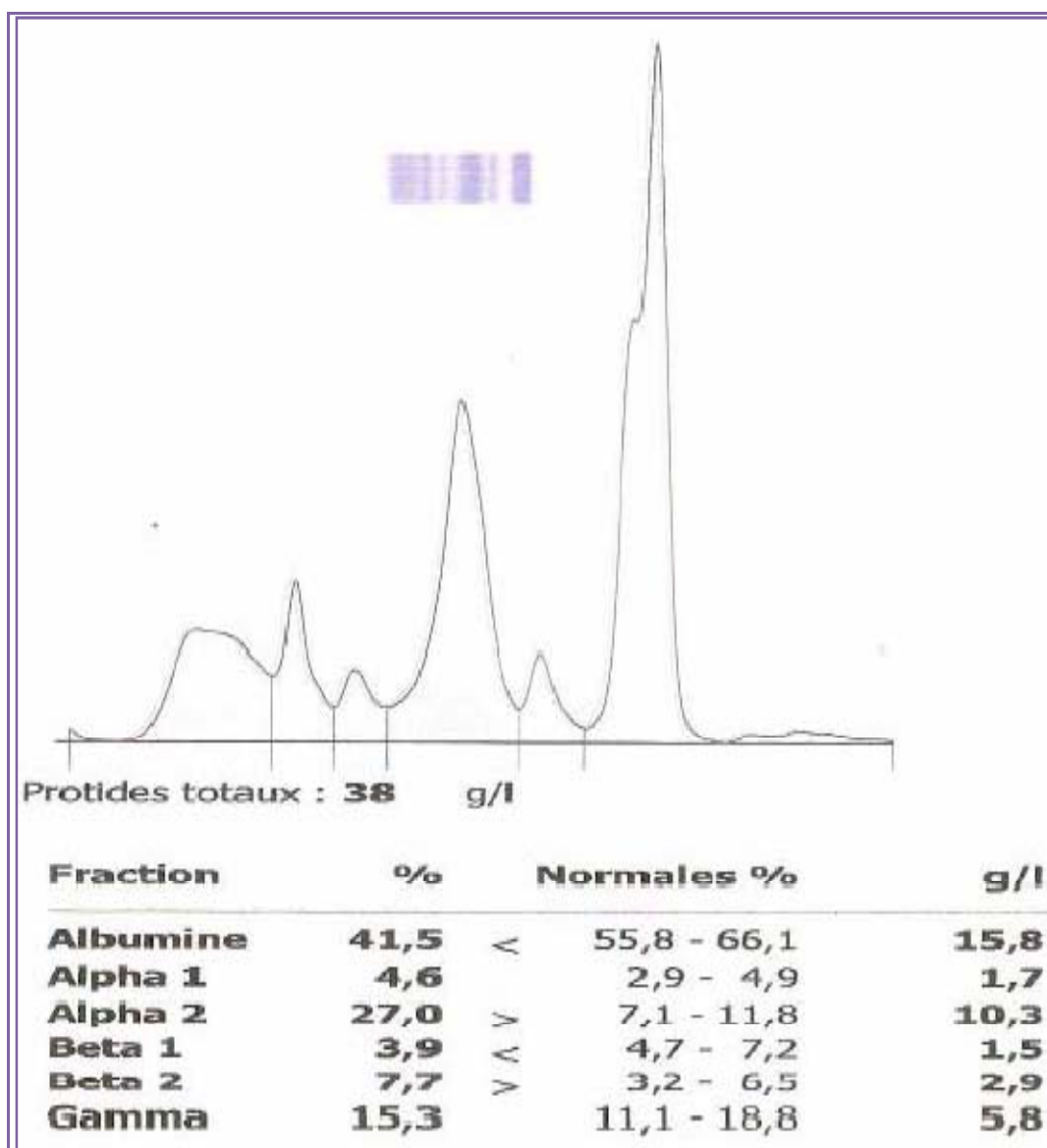


Figure 6 : Profil électrophorétique du cas n° 4 montrant l'apparition de la bisalbuminémie tout au début.

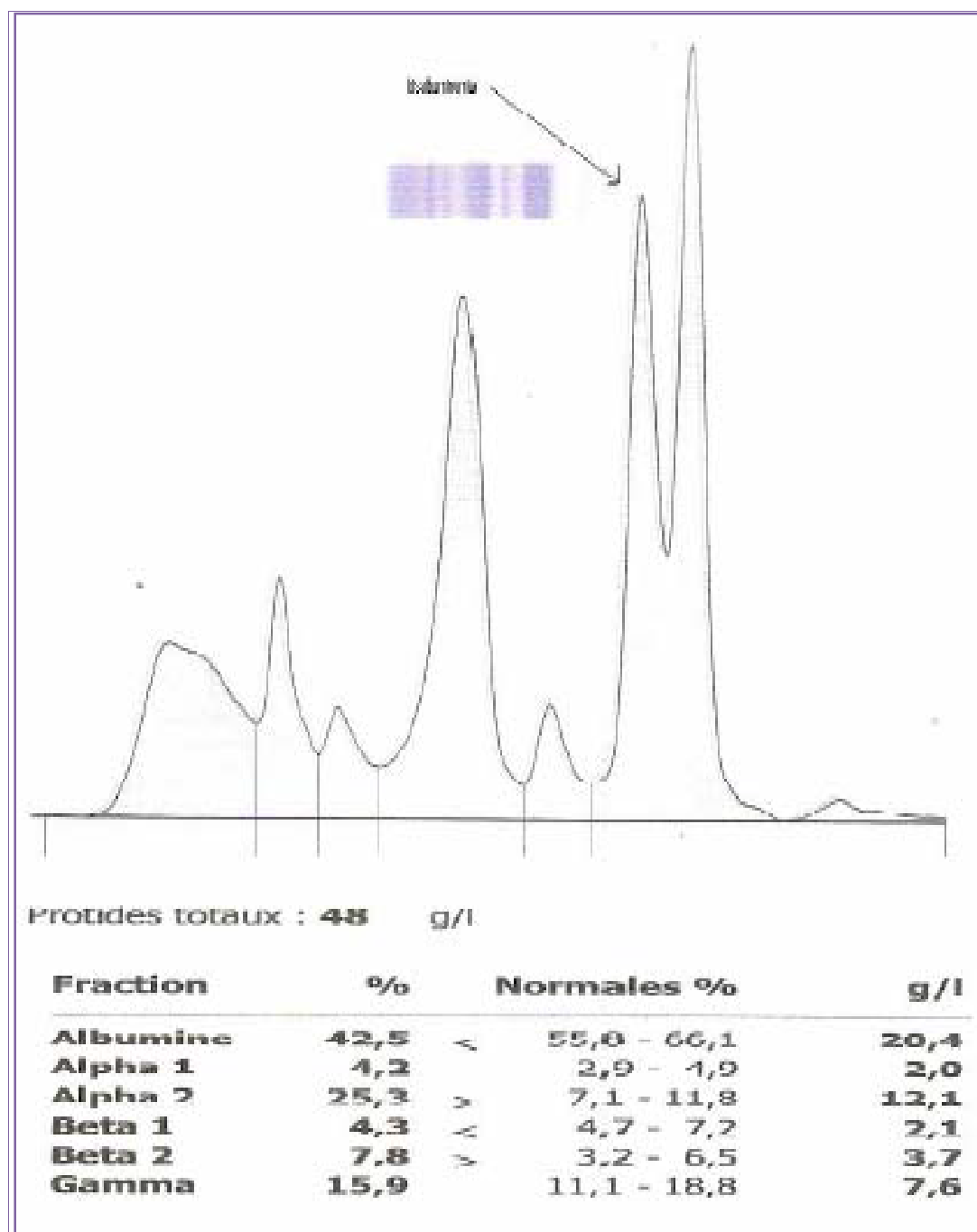


Figure 7 : Profil électrophorétique du cas n° 4 montrant clairement la bisalbuminémie

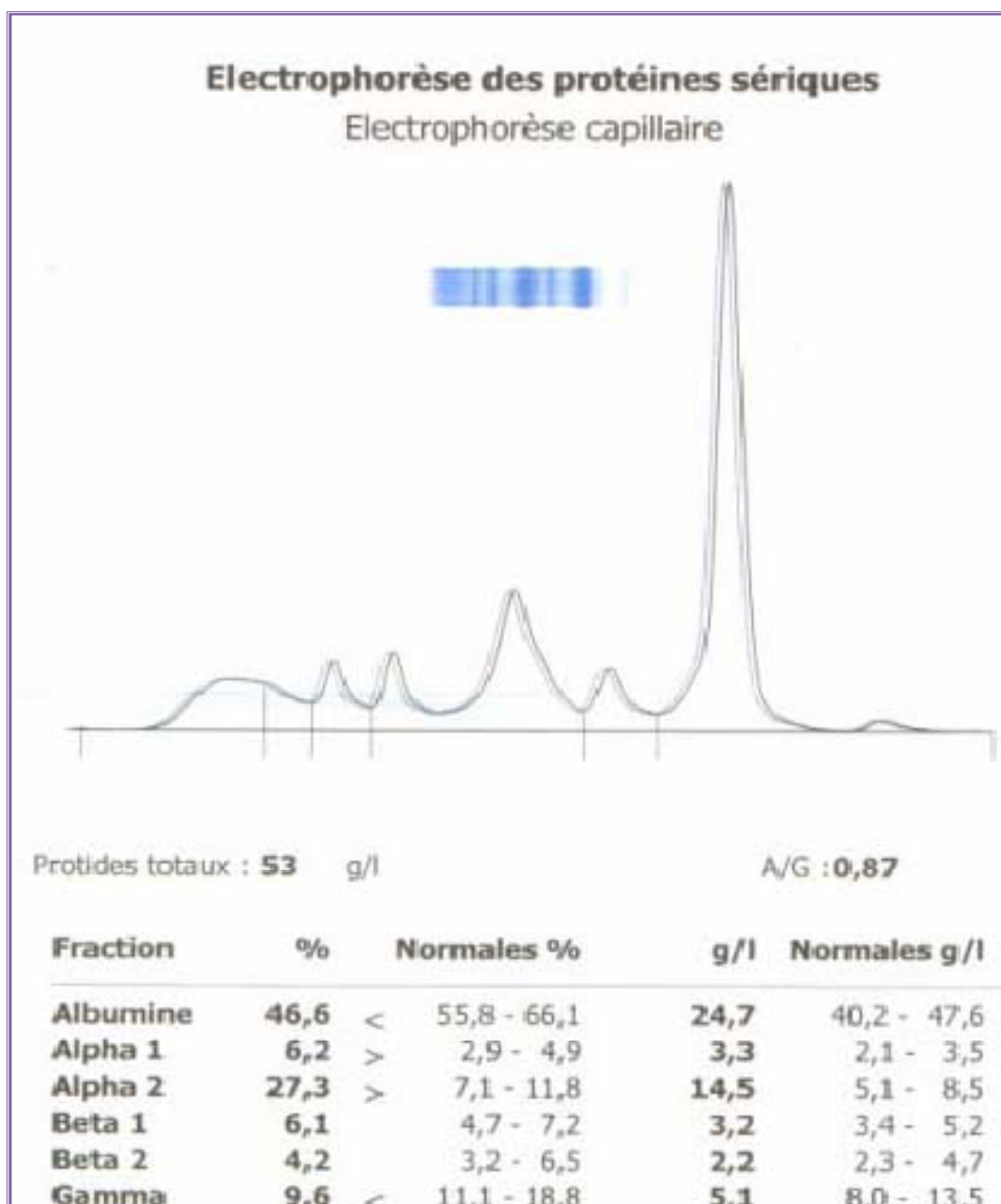


Figure 8 : Profil électrophorétique du cas n° 4 montrant la disparition de la bisalbuminémie après rémission du syndrome néphrotique

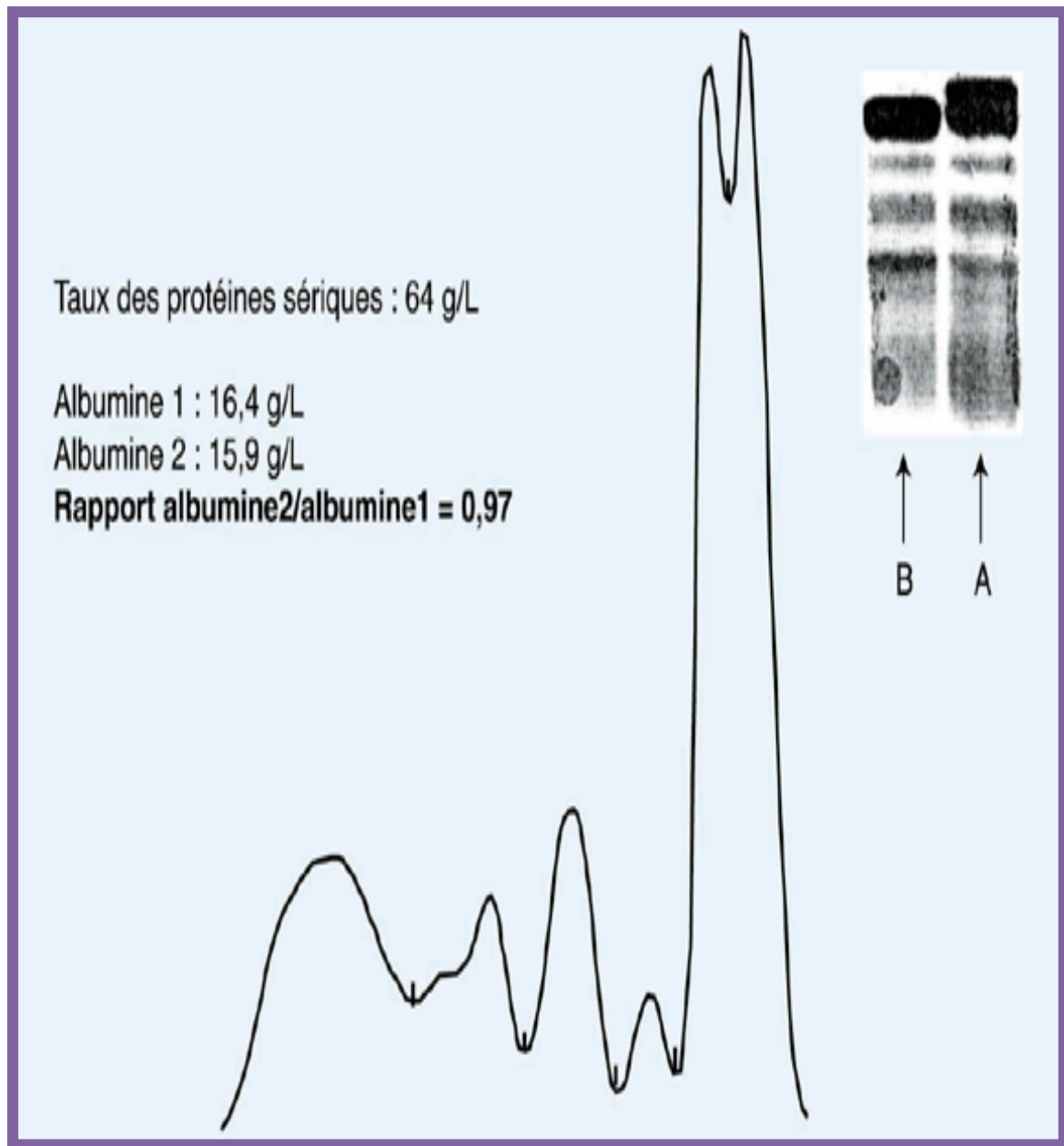


Figure 9 : Electrophorèse des protéines sériques sur acétate de cellulose du cas numéro 5 (A) et d'un sérum normal (B)

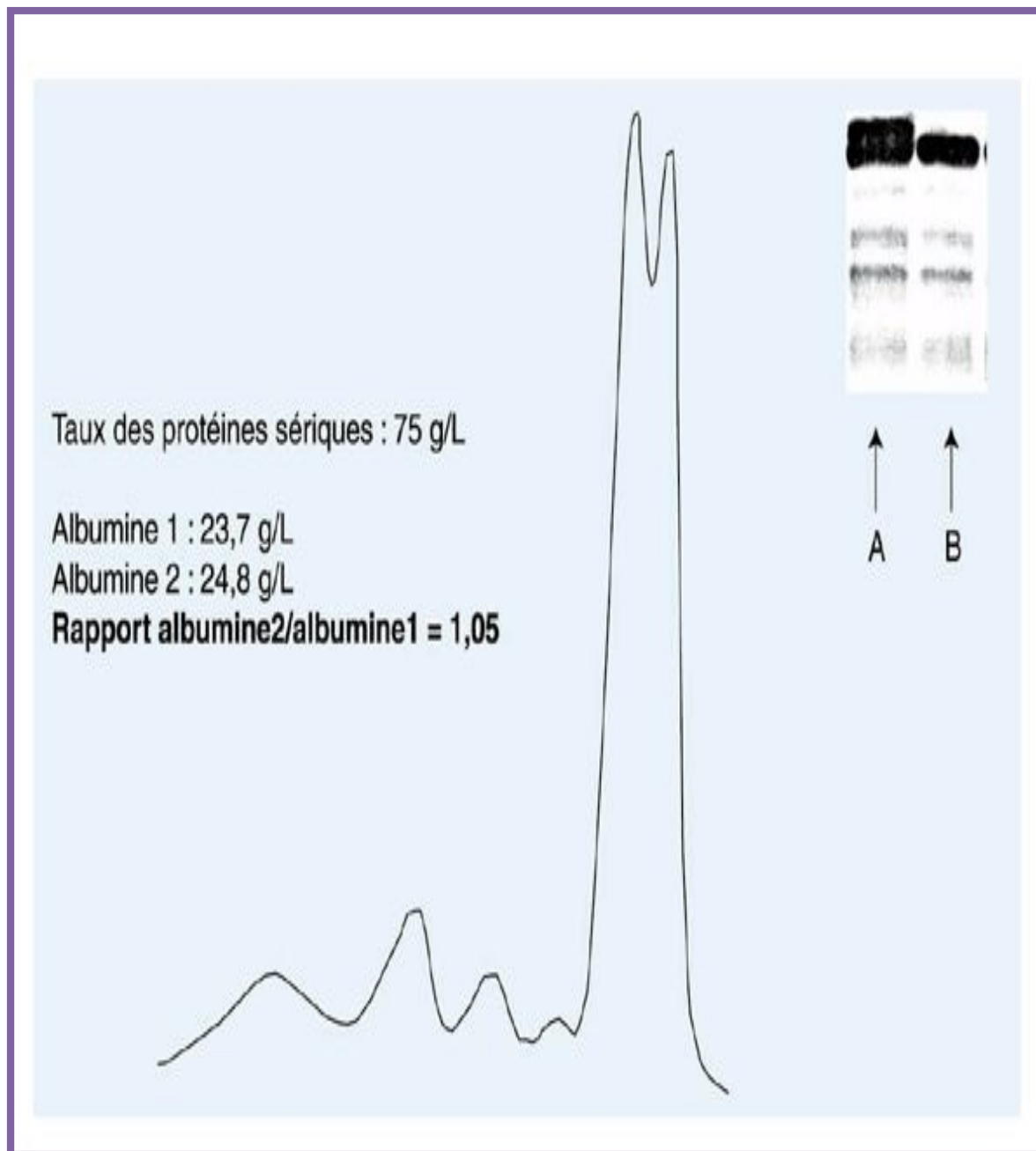


Figure 10 : Profil électrophorétique sur acétate de cellulose du sérum du fils du cas numéro 5 (A) et d'un sérum normal (B)

II. RESULTATS DES AUTRES BILANS BIOLOGIQUES

Les résultats des autres bilans biologiques sont présentés au cas par cas dans les tableaux I à IV et ensemble dans les tableaux IX, X et XI.

L'exploitation des dossiers patients au niveau des archives des unités de soin n'a pas permis de retrouver les résultats des autres bilans biologiques du cas n°4.

Les bisalbuminémies: à propos de cinq cas colligés au laboratoire de biochimie-toxicologie de l'HMIMV

Tableau I : Examens biologiques pratiqués à l'admission du cas numéro 1

Examens pratiqués	Paramètres	Résultats
Biochimie Bilan rénal	Sodium (<i>136-144mmol/l</i>)	139
	Potassium (<i>3.6-5.10mmol/l</i>)	4.2
	Chlore (<i>101-111 mmol/l</i>)	109
	Calcium (<i>90-100 mg/l</i>)	85
	Phosphore (<i>20-50 mg/l</i>)	31
	Azotémie (<i>0.17-0.43 g/l</i>)	0.29
	Créatinine (<i>6-13 mg/L</i>)	8
	Acide urique (<i>39-78mg/l</i>)	48
	Albumine (<i>35-50 g/l</i>)	28.5
	Glycémie (<i>0.7-1.05 g/l</i>)	1.88
	Cholestérol (<i>1.5-2 g/l</i>)	3.57
	Triglycérides (<i>0.6-1.5g/l</i>)	1.55
Bilan hépatique	ASAT (<i>15-41 IU/L</i>)	66
	ALAT (<i>14-54 IU/L</i>)	41
	GGT (<i>7-50 IU/L</i>)	80
	LDH (<i>98-192 IU/L</i>)	532
	PAL (<i>32-91</i>)	196
	Bilirubine totale (<i>3-12</i>)	9
Bilan pancréatique	Lipasémie (U/L)	28
Bilan inflammatoire	CRP (<i>1-7.5 mg/L</i>)	240
	VS (<i>< 20 mm/h</i>)	110
Bilan thyroïdien	FT4 (<i>0.61-1.12 ng/dl</i>)	0.93
	TSH us (<i>0.34-5.6 Uiu/ml</i>)	2.34
Bilan martial	Ferritine (<i>11-336 ng/ml</i>)	397.4
Marqueurs tumoraux	CA15-3 (<i>0.5-31.4U/ml</i>)	11.8
	Ca125 (<i>0.5-35 U/ml</i>)	262.3
	Ca19-9 (<i>0.8-35 U/ml</i>)	2083
	ACE (<i>0-3 ng/ml</i>)	997
	AFP (<i>0-9 ng/ml</i>)	1.77
Hémogramme	HB (<i>12 à 16 g/dl</i>)	9.5
	VGM (<i>80 et 100fl</i>)	74.3
	CCMH (<i>32 et 36%</i>)	32.7
	Plaquettes (<i>150 à 450 G/L</i>)	480
Hémostase	TP (<i>60-100%</i>)	93
	TCA (témoin à 37s)	31s

Les bisalbuminémies: à propos de cinq cas colligés au laboratoire de biochimie-toxicologie de l'HMIMV

Tableau II : Examens biologiques pratiqués à l'admission du cas numéro 2

Examens pratiqués	Paramètres	Résultats
Biochimie Bilan rénal		
	Sodium (136-144mmol/l)	135
	Potassium (3.6-5.10mmol/l)	4.1
	Chlore (101-111 mmol/l)	98
	Calcium (90-100 mg/l)	74
	Phosphore (20-50 mg/l)	53
	Azotémie (0.17-0.43 g/l)	0.1
	Créatinine (6-13 mg/L)	3
	Acide urique (39-78mg/l)	30
	Protéinurie (0.02-0.12 g/l)	42
	Albumine (35-50 g/l)	8
	Glycémie (07-1.05 g/l)	0.61
	Cholestérol (1.5-2 g/l)	3.3
Bilan hépatique	ASAT (15-41 IU/L)	14
	ALAT (14-54 IU/L)	4
	GGT (7-50 IU/L)	29
	LDH (98-192 IU/L)	121
Bilan Pancréatique	Lipasémie (U/L)	30
Bilan inflammatoire	VS (< 20mm/h)	96
	CRP (1-7.5 mg/L)	62.2
	Fibrinogène (2-4 g/l)	13
	C3 (0.9-1.8 g/l)	1.38
	C4 (0.1-0.4 g/l)	0.282
Bilan thyroïdien	FT4 (0.61-1.12 ng/dl)	0.71
	TSH us (0.34-5.6 Uiu/ml)	4.89
Bilan martial	FER (45-182 µg/dl)	14
	Ferritine (11-336 ng/ml)	94.5
	Récepteur soluble de la transferrine (0.83-1.76 ng/ml)	2.89
Marqueurs tumoraux	CA15-3 (0.5-31.4U/ml)	45
	Ca125 (0.5-35 U/ml)	514.4
	Ca19-9 (0.8-35 U/ml)	21.2
	ACE (0-3 ng/ml)	2.10
	AFP (0-9 ng/ml)	0.85
	NSE (<12.5ng/ml)	5.98
	CYFRA (<3.3ng/ml)	0.87
Bilan bactériologique	ECBU	Négatif
	Ponction pleurale	Négative

Les bisalbuminémies: à propos de cinq cas colligés au laboratoire de biochimie-toxicologie de l'HMIMV

	Recherche de BK dans les crachats	Négative
	Coproculture	Présence de <i>Salmonella</i> βLSE +
Sérologie hépatite B	Ac anti-HBc	Négatif
	Ag HBs	Négatif
Sérologie hépatite C	Ac anti-VHC	Négatif
Sérologie VIH	Ac anti-VIH	Négatif
Sérologie Syphilis	TPHA	Négatif
	VDRL	Négatif
Bilan immunologique	IgA antitransglutaminase	Négatif
	IgA anti-endomysium	Négatif
	IgA antigliadine	Négatif
	Anticorps IgG anticardiolipine	Négatif
	Auto anticorps antiphospholipide β2GP1 IgG	Négatif
Hémogramme	HB (12 à 16 g/dl)	9.3
	VGM (80 et 100fl)	73.1
	CCMH (32 et 36%)	31
	Plaquettes (150 à 450 G/L)	400
	Réticulocytes (20-200G/l)	70
Hémostase	TP (60-100%)	71
	TCA (témoin à 35s)	62s

Les bisalbuminémies: à propos de cinq cas colligés au laboratoire de biochimie-toxicologie de l'HMIMV

Tableau III : Examens biologiques pratiqués à l'admission du cas

Examens pratiqués	Paramètres	Résultats
Biochimie		
Bilan rénal	Sodium (<i>136-144mmol/l</i>)	137
	Potassium (<i>3.6-5.10mmol/l</i>)	2.9
	Chlore (<i>101-111 mmol/l</i>)	101
	Calcium (<i>90-100 mg/l</i>)	79
	Phosphore (<i>20-50 mg/l</i>)	32
	Azotémie (<i>0.17-0.43 g/l</i>)	0.19
	Créatinine (<i>6-13 mg/L</i>)	7
	Acide urique (<i>39-78mg/l</i>)	70
	Protéinurie (<i>0.02-0.12 g/l</i>)	13.38
	Albumine (<i>35-50 g/l</i>)	16.21
	Glycémie (<i>0.7-1.05 g/l</i>)	0.65
	Cholestérol (<i>1.5-2 g/l</i>)	6.91
	Triglycérides (<i>0.6-1.5g/l</i>)	4.48
Bilan hépatique	ASAT (<i>15-41 IU/L</i>)	25
	ALAT (<i>14-54 IU/L</i>)	21
	GGT (<i>7-50 IU/L</i>)	29
	LDH (<i>98-192 IU/L</i>)	165
Bilan Pancréatique	Lipasémie (U/L)	31
Bilan inflammatoire	CRP (<i>1-7.5 mg/L</i>)	42.8
	Fibrinogène (<i>2-4 g/l</i>)	7.6
	C3 (<i>0.9-1.8 g/l</i>)	2.44
	C4 (<i>0.1-0.4 g/l</i>)	0.7
Bilan thyroïdien	FT4 (<i>0.61-1.12 ng/dl</i>)	0.83
	TSH us (<i>0.34-5.6 Uiu/ml</i>)	2.9
Bilan martial	FER (<i>45-182 µg/dl</i>)	39
	Ferritine (<i>11-336 ng/ml</i>)	218.4
Marqueurs tumoraux	NSE (<i><12.5ng/ml</i>)	11.04
	CYFRA (<i><3.3ng/ml</i>)	1.39
Bilan sérologique		
Sérologie hépatite B	Ac anti-HBc	Négatif
	Ag HBs	Négatif
Sérologie hépatite C	Ac anti-VHC	Négatif
Sérologie VIH	Ac anti-VIH	Négatif
Sérologie Syphilis	TPHA	Négatif
	VDRL	Négatif
Hémogramme	HB (<i>12 à 16 g/dl</i>)	14.9
	VGM (<i>80 et 100fl</i>)	89.2
	CCMH (<i>32 et 36%</i>)	33.6
	Plaquettes (<i>150 à 450 G/L</i>)	280
Hémostase	TP (<i>60-100%</i>)	100
	TCA (témoin à 37s)	36s

Tableau IV : Résultats des bilans biologiques du cas numéro 5

Examens pratiqués	Paramètres	Résultats
Bilan rénal	Calcium (2.3 – 2.6 mmol/l)	2.11
	Phosphore (0.8 – 1.3 mmol/l)	2.42
	Azotémie (2.5 – 7.5 mmol/l)	36
	Créatinine (50 - 120µmol/l)	
	Protéinurie (< 0.15g/24h)	3.75
Bilan métabolique	Glycémie (4 – 6.3 mmol/l)	10
Hémogramme	Hémoglobine (13 – 17g/dL)	9.8



DISCUSSION

I. DISCUSSION GENERALE

1. LES PROTEINES SERIQUES

1.1. DEFINITION

Les protéines sériques sont des molécules composées d'un assemblage complexe d'un nombre élevé d'acides aminés se trouvant dans le sérum.

1.2. FRACTIONS PROTIDIQUES OBTENUES PAR ELECTROPHORESE DES PROTEINES SERIQUES (16)

L'électrophorèse des protéines sériques donne six fractions, de taille moléculaire décroissante : l'albumine, l'alpha-1-globuline, l'alpha-2-globuline, la beta-1-globuline, la beta-2-globuline et le gamma globuline.

Chacune de ces fractions est susceptible d'abriter un pic étroit, signalant la présence d'une grande quantité de la fraction correspondante dans le sérum. Sur les résultats d'électrophorèse normale, le seul pic étroit visible est celui de l'albumine qui est présente en grande quantité (62-85g/l) dans le sérum.

Un pic étroit de l'alpha-2-globuline associé à une hypoalbuminémie tandis qu'une hypergammaglobulinémie est évocateur d'un *syndrome néphrotique*.

Un pic étroit des bêta-globulines peut correspondre soit à une immunoglobulinémie monoclonale, le plus souvent à IgA, soit à une hyperfibrinogénémie.

La présence d'un pic étroit des gammaglobulines indique le plus souvent la présence d'une gammaglobuline monoclonale à IgA, IgG ou IgM.

2. L'ALBUMINE SERIQUE HUMAINE

2.1. STRUCTURE

La structure du gène de l'albumine sérique humaine et de la protéine n'est plus un mystère. Les connaissances concernant la structure de l'albumine normale sont utiles pour identifier et étudier les variantes.

2.1.1- Structure génétique

2.1.1.1. Gene de l'Albumine sérique humaine

Le gène de l'albumine est en position 4q 11-12, proche du chromosome. Elle est constituée de 22, 306 paires de bases subdivisées en 15 exons séparés par 14 introns (Figure 11). Les introns se placent de façon symétrique dans les domaines de l'albumine sérique humaine, soutenant l'idée que la structure de l'albumine est une triPLICATION d'un seul domaine primordial (4), d'où sa structure en trois domaines.

2.1.1.2. Transcript du gène de l'Albumine Sérique Humaine

L'ARN messenger de l'albumine sérique humaine est composée de 2250 nucléotides dont environ 400 ne sont pas transcrits (Figure 11). 1827 nucléotides sont transcrits, correspondant à 609 acides aminés, comptant dès l'extrémité N-terminale, 8 résidus pour le signal peptide, 6 acides aminés correspondant au propeptide et 585 acides aminés correspondants à l'albumine mature. Le signal peptide et le pro peptide sont clivés dans l'hépatocyte avant l'excrétion de l'albumine mature.

Le pro peptide est fait de la séquence Arg-Gly-Val-Phe-Arg-Arg numéroté de 19 à 24. Les substitutions sur cette séquence propeptide sont à l'origine des variantes de la proalbumine sérique humaine ; qui entraînent les bisalbuminémies.

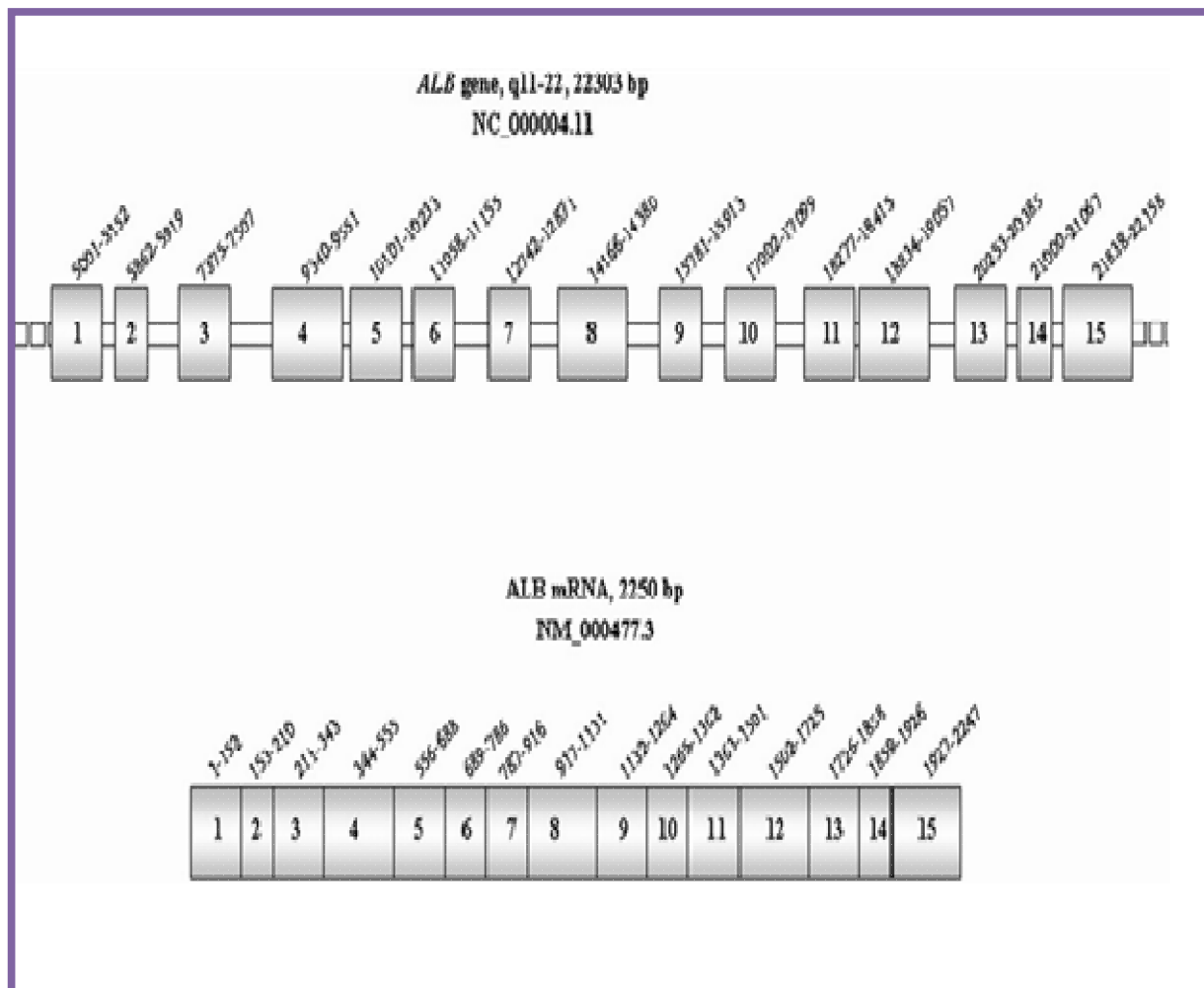


Figure 11: Organisation du gene et de l'ARNm de l'albumine sérique

La numérotation des exons et des introns suit la séquence GenBank NC_000004.11 et la numérotation des exons du transcript suit la séquence GenBank NM_000477.3. (3)

2.1.2. Structure protéique

2.1.2.1. Structure primaire

L'albumine sérique humaine est une protéine monocaténaire ayant un poids moléculaire de 66, 438 Da (1), composée de 585 acides aminés (Tableau 5). Elle possède plus d'acides aminés acides que basiques donc elle a une charge globale négative, d'environ -15 à pH 7.0. Elle possède une charge globale élevée (215 ions par molécule), facilitant sa solubilité (3).

La séquence des acides aminés constituant cette albumine objective la présence de 35 cystéines formant 17 ponts disulfures ; la cystéine libre restante se trouvant à la position 34. Ces ponts disulfures caractérisent les protéines extracellulaires, contribuent à leur stabilité dans la circulation sanguine, entraînent la disposition de la chaîne polypeptidique en 8 boucles et demi, formant 3 domaines. (Figure 12)

Tableau V : Acides aminés constituant l'albumine Sérique humaine (1)

Aspartic acid	36	Tyrosine	18
Asparagine	17	Phenylalanine	31
Threonine	28	Lysine	59
Serine	24	Histidine	16
Glutamic acid	62	Tryptophan	1
Glutamine	20	Arginine	24
Proline	24		
Glycine	12	Total	585
Alanine	62		
Valine	41	Calc. mol. mass (Da)	66,438,41
Cystine/2	35	Calc. % N	16,5707
Methionine	6	Avg. residue mass (Da)	113,5704
Isoleucine	8	Calc. net charge (pH 7)	215
Leucine	61		

2.1.2.2. Structure secondaire

La structure secondaire de l'albumine est composée surtout par des hélices α (3).

2.1.2.3. Structure tertiaire

❖ Structure cristalline

Les études menées sur la structure de l'albumine sérique humaine montrent que c'est une sphéroprotéine en forme de cœur faite de trois domaines homologues, I, II, et III qui présentent une similarité structurale (Figure 13).

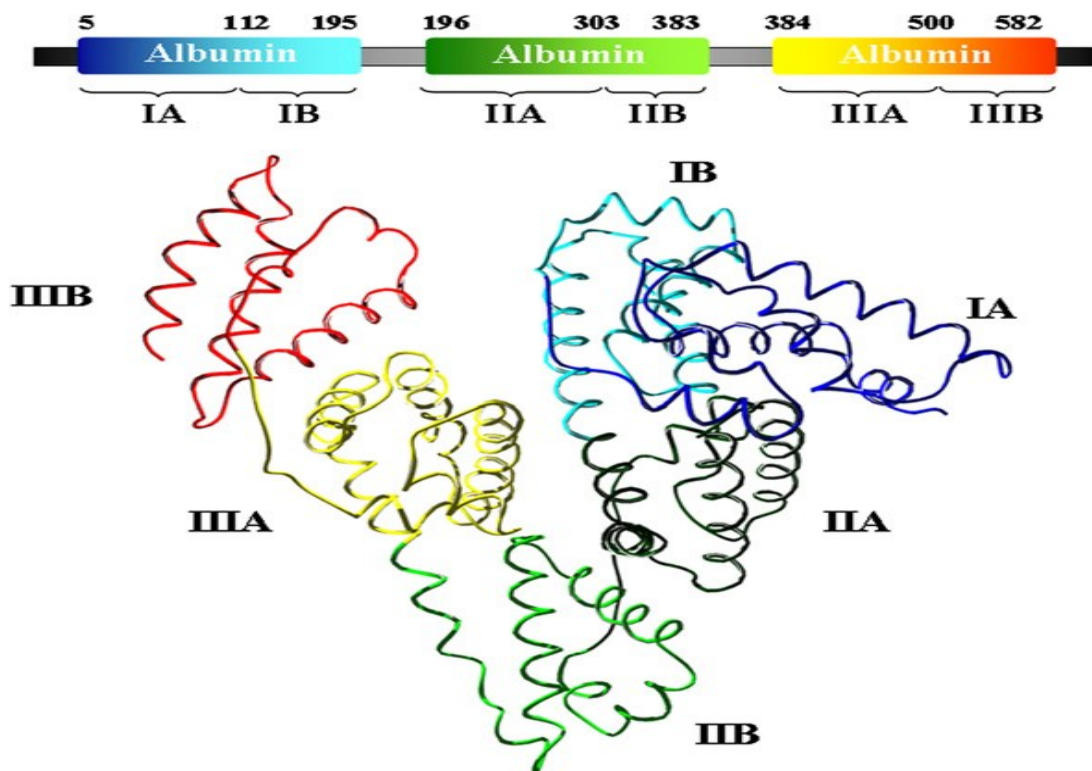


Figure 13: Organisation en domaine de l'albumine sérique humaine (3)

L'albumine sérique humaine subit des changements réversibles de sa configuration selon le pH environnant, c'est le phénomène d'isomérisation.

Elle possède 5 isomères (Figure 14). La forme N (neutre) existe à un pH situé entre 4.3-8.0. Elle est caractérisée par sa structure tertiaire en forme de cœur.

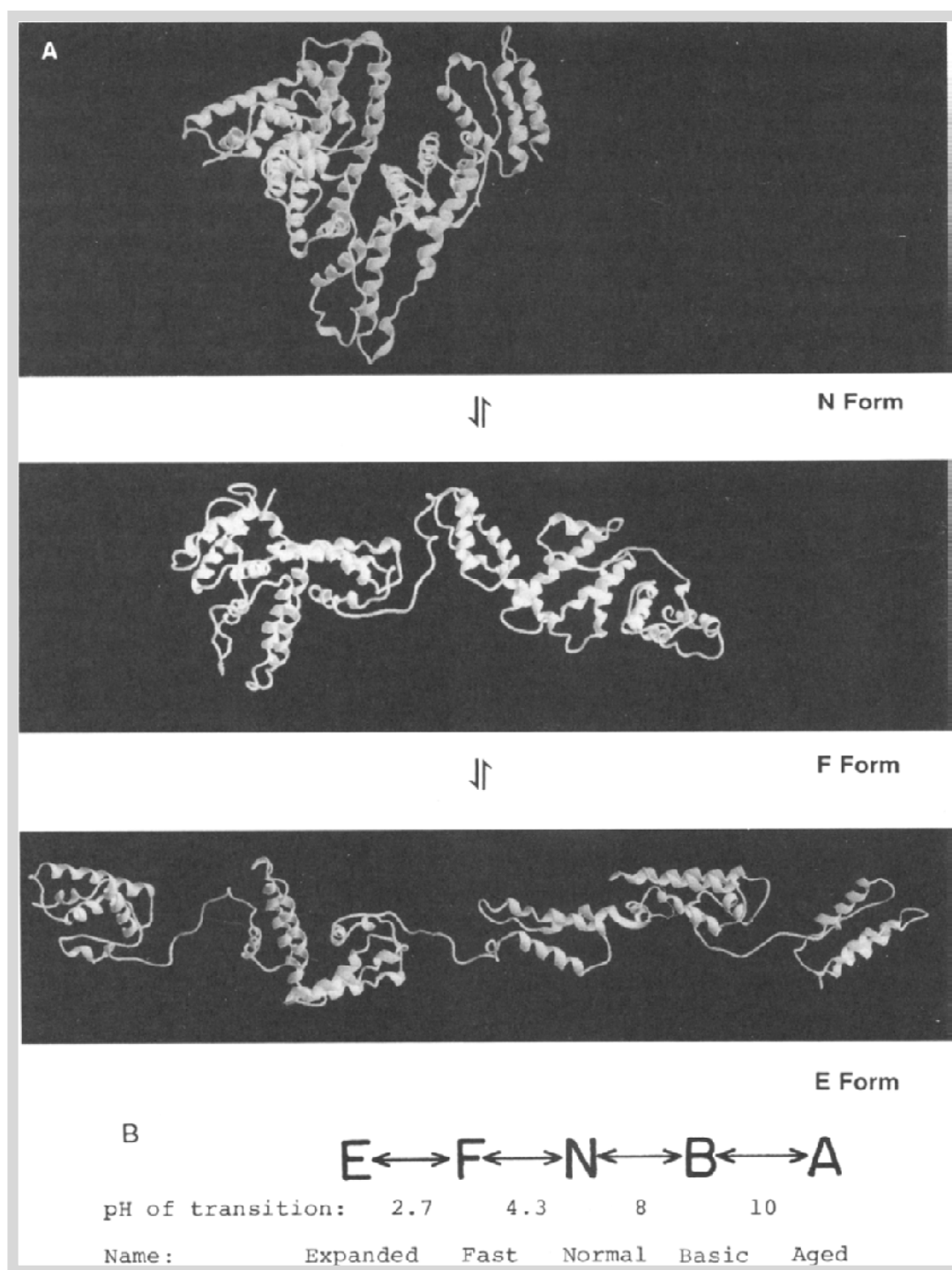


Figure 14 : Isomères de l'albumine sérique humaine (1).

❖ Structure en solution (structure fonctionnelle)

La flexibilité de la molécule d'albumine sérique humaine permet des configurations différentes aussi bien en solution que dans sa forme cristallisée. Une étude suggère que la conformation de l'albumine sérique humaine dans une solution neutre est rigide, ressemblant à la structure cristalline (17).

2.2. QUELQUES PROPRIETES DE L'ALBUMINE SERIQUE HUMAINE

Certaines variantes de l'albumine sérique humaine ont des propriétés changées par rapport à l'albumine sérique normale. Les variantes génétiques possédant des mutations connues peuvent alors fournir des informations précieuses concernant les propriétés de l'albumine sérique humaine. Ce travail s'intéresse particulièrement aux propriétés qui sont modifiées lors des bisalbuminémies.

2.2.1. Propriétés chimiques

L'albumine sérique humaine subit certaines modifications chimiques (3) qui changent ses propriétés liantes, lui conférant des pouvoirs antigéniques (1), et pourrait dans certains cas expliquer la genèse des bisalbuminémies.

2.2.1.1. Glycosylation et glycation

❖ Description

La glycosylation ou glycation enzymatique est un phénomène physiologique qui correspond à un ajout d'oligosaccharides au cours de la biosynthèse de certaines protéines, donnant naissance aux glycoprotéines.

L'albumine sérique humaine normale n'est pas glycosylée puisqu'elle manque de la séquence Asn-X-Sér/Thr nécessaire pour la N-glycosylation.

La glycation est la réaction spontanée et non-enzymatique entre un monosaccharide et une protéine (18) ; c'est un phénomène donnant naissance aux protéines glyquées (19). La glycation ici touche les résidus Arg et Lys (3). Elle se fait dans un premier temps par la formation réversible de base de Schiff suite à une réaction de Maillard entre le carbonyle du sucre et les groupements aminés de l'albumine, puis par les réarrangements d'Amadori aboutissant à la formation d'une amine secondaire (fructosamine) et l'introduction d'un groupement carbonyle sur la surface de l'albumine (Figure 15).

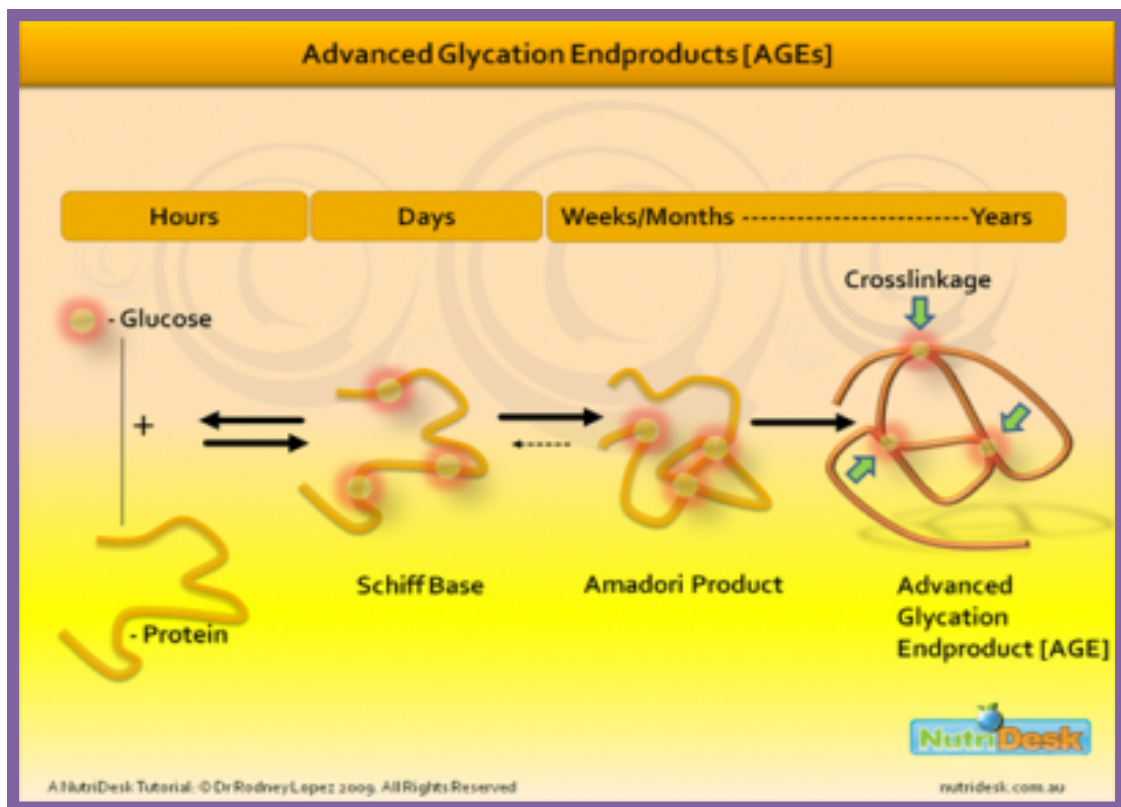


Figure 15 : Glycation des protéines

❖ Conséquences

La glycosylation participe à la maturation de ces protéines et peut avoir un rôle décisif dans leur fonction (19).

La glycation de l'albumine sérique humaine crée sur le plan biologique un stress oxydatif, une fragmentation et une perte des structures secondaires et tertiaires, une diminution de sa fluorescence intrinsèque, un changement conformationnel qui modifie ses propriétés physico-chimiques, et une altération des propriétés liantes et antioxydantes.

L'augmentation de taux de glycation se voit dans le diabète. Ce taux augmente aussi dans le syndrome d'apnée obstructive nocturne où il existe une altération des propriétés antioxydantes de l'albumine sérique. Les AGE issus de la glycation sont impliqués dans le vieillissement (20), et probablement dans la neurodégénération (21), (22). Le diclofenac et l'aspirine diminuent les taux de glycation (3).

La glycation de l'albumine sérique humaine devrait produire des alloalbumines acquises, comme ce qui se fait après liaison des bétalactamines, puisque la glycation bloque plusieurs Lysines de l'albumine sérique humaine (4).

2.2.1.2. Nitrosylation et nitration

❖ Description

La nitrosylation est l'incorporation de monoxyde d'azote dans l'albumine. Le monoxyde d'azote est lié au niveau des résidus Cys 34 (80%), et sur les

résidus Tyr et Trp. La nitrosylation de la Cys34 ou la S-nitrosylation préserve les activités biologiques du NO de manière stable sous forme de S-nitrosothiols.

La nitration est un processus chimique traduisant l'introduction d'un groupement fonctionnel nitro (NO₂) sur certains résidus de l'albumine.

La nitrosylation et nitration des résidus tryptophane par les espèces réactives azotées conduit à la formation des produits azotés et oxydés.

❖ **Conséquences**

L'albumine sérique humaine est un dépôt et un transducteur du monoxyde d'azote. L'albumine sérique humaine S-nitrosylée pourrait représenter un réservoir endogène circulant du NO, et pourrait agir en tant que donneur de NO dans les applications thérapeutiques (23)). Cette albumine S-nitrosylée agit d'abord en tant que venodilatateur in vivo. Les modèles expérimentaux chez les animaux ont démontrés qu'elle diminue les lésions cardiaques secondaires à l'ischémie ou à la reperfusion grâce à la libération prolongée de monoxyde d'azote et qu'elle possède une activité anti-tumorale par induction de l'apoptose sans causer de dégât hépatique ou rénal (3).

2.2.1.3. Oxydation

❖ **Description (Figure 16)**

L'oxydation des protéines se fait par réaction avec des espèces réactives azotées et oxygénées. Ces espèces réactives sont produites in vivo et leur production est majorée par divers stress oxydatifs (irradiation UV, inflammation, ischémie,...) (24). Certains produits d'oxydation sont réversibles

par des systèmes de réparation enzymatique des protéines alors que d'autres issus des réactions oxydatives comme la carbonylation et l'hydroxylation sont irréversibles (24).

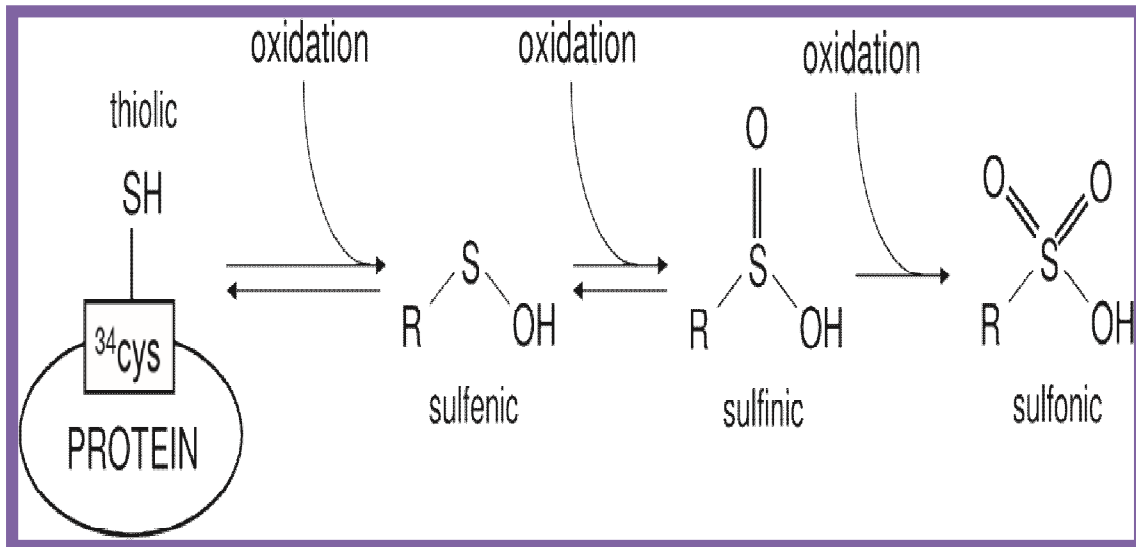


Figure 16 : Oxydation de l'albumine. (24)

L'oxydation d'un groupe thiol libre aboutit à l'acide sulfonique qui est stable, en passant par deux intermédiaires, les acides sulfénique et sulfinique.

❖ Conséquences

L'albumine est l'antioxydant majeur du plasma et son oxydation augmente avec l'âge (26). Les dégâts secondaires aux espèces réactives contribuent largement au processus de vieillissement (27), (28) dont le témoin est l'accumulation des protéines oxydées (24). L'albumine sérique humaine oxydée connaît une diminution des propriétés liantes de son sous-domaine IIIA et de sa propriété estérase-like (3).

Dans les *syndromes néphrotiques*, l'oxydation est majorée et il est probable qu'elle déclenche la pathogénèse (25).

2.2.2. Propriétés liantes

Grace à son organisation multi domaines, l'albumine sérique humaine est capable de lier de façon réversible et donc de transporter un très grand nombre de ligands y compris les acides gras, la thyroxine, les médicaments, les ions métalliques, peptides et protéines, certains isolats de *Finegoldia magna* (29) (30). (*Finegoldia magna*, auparavant *Peptostreptococcus magnus*, est un coccus anaérobie gram positif. Il fait partie de la flore normale des tractus gastro-intestinale et génito-urinaire. Il est impliqué dans plusieurs infections (cutanées, ostéo-articulaires, endocardite, pneumonies nécrosantes et méningites). L'étude de la liaison aux petites molécules est un domaine extrêmement actif de la recherche sur l'albumine (2).

L'albumine sérique humaine constitue donc un dépôt et un transporteur de plusieurs ligands en même temps. Un ligand peut avoir plusieurs sites de liaison sur l'albumine sérique humaine, et peut modifier l'interaction de l'albumine avec d'autres ligands (31) et un site de liaison peut lier plusieurs ligands. Les ligands peuvent selon les cas induire des changements conformationnels de l'albumine sérique humaine.

La liaison des ligands à l'albumine entraîne une augmentation de leur solubilité plasmatique, une diminution de leur toxicité, une protection des ligands contre l'oxydation et/ou une prolongation de leur demi-vie (32).

Certaines variantes de l'albumine sérique humaine montrent soit une diminution soit une augmentation de la liaison de certains ligands.

Cette fonction de cargo moléculaire pourrait être exploitée à des fins cliniques (33). Les nouvelles connaissances sur les propriétés liantes de l'albumine sérique pourraient faciliter la construction des agents thérapeutiques à base d'albumine sérique humaine possédant des propriétés liantes modifiées (34).

2.2.3. Propriétés enzymatiques

2.2.3.1. Propriétés enzymatiques de l'albumine humaine sérique

Les propriétés enzymatiques de l'albumine sérique humaine modifient le métabolisme de plusieurs composés endogènes et exogènes. Ces propriétés rendent l'albumine potentiellement utile à des fins thérapeutiques et pour la synthèse organique.

Les facteurs modifiant ces propriétés enzymatiques sont : la liaison réversible des ligands, le marquage covalent de l'albumine et les changements de pH (32).

2.2.3.2. Propriétés enzymatiques des complexes Hème et hémine-HSA

L'hème et l'hémine se lient à l'albumine avec une forte affinité. Cette liaison augmente leur solubilité et prévient leurs effets toxiques dans le plasma et dans les espaces extracellulaires.

Les complexes hème- et hémine- Albumine sérique humaine peuvent avoir un rôle physiologique dans le maintien de l'homéostasie anti-oxydation. Ces complexes, souvent mutés possèdent des propriétés potentiellement utiles. Par exemple, la création d'une hémoprotéine artificielle à base d'albumine recombinante ayant une poche à hème (5) pourrait bouleverser l'avenir de la transfusion sanguine.

2.3. VARIATIONS DE L'ALBUMINE SERIQUE HUMAINE

2.3.1. Variations Quantitatives

2.3.1.1. Hyperalbuminémies

Les hyperalbuminémies correspondent à des valeurs d'albumine humaine sérique supérieure à 54g/l. Ses trois principales étiologies sont : *physiologique*, une éventualité rare (35), *pathologiques*, peu fréquentes et généralement dues à une hémococoncentration, des pertes liquidiennes ou un diabète insipide ou *iatrogène* par perfusion massive d'albumine (35)).

2.3.1.2. Hypoalbuminémies

Les hypoalbuminémies plus fréquentes, sont toujours rencontrées dans le contexte de dénutrition endogène ou exogène. Elles peuvent être corrigées et sont donc le plus souvent transitoires (36).

2.3.1.3. Analbuminémies

L'albuminémie est une anomalie autosomique récessive exceptionnelle caractérisée par une absence ou une diminution majeure de la concentration

plasmatique de l'albumine (36). Sa fréquence est estimée à moins de 1 pour 1 million (37).

Des auteurs ont montré que les désordres métaboliques induits par l'analbuminémie pouvaient être extrêmement sévères durant la période fœtale ou la petite enfance (38). Alors que l'analbuminémie semble être létale durant la période anténatale et la petite enfance (6), cette anomalie est par la suite paradoxalement bien supportée par l'organisme. Peu de signes cliniques sont présents. Dans certains cas, on peut trouver des œdèmes discrets des membres inférieurs, une hypotension artérielle, ou plus rarement une insuffisance cardiaque congestive (39).

2.3.2. Variations Qualitatives

Les variations qualitatives de l'albumine sérique se produisent soit de façon naturelle (à l'origine des bisalbumines), soit de façon artificielles (engendrant des mutantes artificielles). Ces variations seront traitées ci-dessous.

3. VARIANTES ARTIFICIELLES DE L'ALBUMINE SERIQUE HUMAINE

Les techniques de manipulation génétique ont permis la production des variantes recombinantes de l'albumine sérique humaine pour mieux comprendre les propriétés physico-chimiques de l'albumine et aussi pour explorer leurs applications thérapeutiques et biotechnologiques. Selon le but de la création des variantes artificielles, on distingue différents types de variantes. Le tableau VI résume les principales variantes artificielles de l'albumine sérique humaine.

3.1. VARIANTES ARTIFICIELLES POUR ETUDES PHYSICO-CHIMIQUES

3.1.1. Variantes glyquées

Ces variantes ont démontrées que la glycation de l'albumine sérique humaine peut augmenter, ou diminuer ou encore ne pas altérer la capacité de liaison des ligands à l'albumine sérique humaine (4).

3.1.2. Variante tronquée

Cette variante simplifiée de l'albumine a été créé pour investiguer les propriétés allostériques de l'albumine sérique humaine, et ces propriétés étaient conservées dans cette variante avec une diminution du nombre de sites de liaison (4).

3.2. VARIANTES ARTIFICIELLES AYANT DES PROPRIETES PHARMACEUTIQUES POTENTIELLES

3.2.1. Mutantes possédant une demi-vie prolongée

Ce sont des dimères de l'albumine sérique humaine recombinante résistante à l'oxydation. Elles possèdent une demi-vie 1.5 fois plus grande que l'albumine sérique humaine normale, une élimination corporelle diminuée, un volume de distribution plus stable que celui de l'albumine monomérique, une rétention sanguine augmentée et une perméabilité vasculaire diminuée par rapport à l'albumine sérique humaine monomérique. Donc cette variante dimérique pourrait être utile pour traiter l'hypovolémie, les brûlures et l'hypoalbuminémie chez les patients en état critique.

3.2.2. Mutantes antibactériennes

La s-nitrosylation de la Cys410 de l'albumine Liprizzi lui confère la propriété antibactérienne contre *Salmonella typhimurium* ainsi que des propriétés cytoprotectrices in vitro et in vivo (4)).

3.2.3. Variantes résistantes à l'oxydation

Ces analogues peuvent être obtenues par mutation des résidus Cys et/ou Met qui sont les cibles des radicaux libres. Ces variantes sont utiles pour la dialyse par albumine. L'élimination des radicaux libres durant cette dialyse pourrait se faire par un model incorporant hème-Fe qui est un éboueur des radicaux libres.

3.2.4. Variantes transporteuses de l'oxygène

Ici il s'agit des transporteuses artificielles de l'albumine issues de la mutation du site FA1 (poche hème) de l'albumine sérique humaine pour que la variante puisse lier hème-Fe comme la globine.

Ces variantes pourraient remplacer les transfusions sanguines et servir comme fluide pour livraison de l'oxygène (4).

Tableau VI: Principales mutantes artificielles de l'albumine Sérique humaine
(3).

Type of modification	Mutation	Effect
Glycosylation	Triple mutants	Partially mimics naturally glycosylated HAS
Truncation	Removal of the 383-585 sequence	Maintains the allosteric properties of full-length HAS
Dimerization	Cross-linking of the thiol group of Cys34 with 1,6-bis (maleimido) hexane	Oxidation resistant Extended half-life Reduced body clearance Increased retention rate in blood Reduced vascular permeability
S-nitrosylation	S-nitrosylation of the Arg410Cys mutant	Anti-bacterial activity against <i>S. typhimurium</i> Cytoprotective effects in vitro and in vivo Extended half-life of the Arg410Cys mutant
Aminoacid substitution	Triple mutant (Ile142His-Tyr161Leu-Leu185Asn)	O ₂ binding

4. LES BISALBUMINEMIES

4.1. EPIDEMIOLOGIE

La prévalence mondiale des bisalbuminémies détectées par électrophorèse est faible, d'environ **1 :1000-1 :3000** (1), traduisant une incidence très probablement sous-estimée (1), (3) pour plusieurs raisons. 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 (4). 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 (4), (40) ; 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 (3).

La distribution mondiale n'est pas du tout homogène : de **1 :300-400** au Japon à plus de **20%** chez les Amérindiennes (4). A ce jour, 83 variantes génétiques ont été décrits dont 62 ont été caractérisées. En Afrique, deux variantes sont connues à ce jour : proAlb Lille chez un Somalien (1) et l'albumine Kénitra (prolongée et O-glycosylée) chez deux membres d'une famille Marocaine (41).

4.2. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE DES BISALBUMINEMIES (4)

La plupart des bisalbuminémies ont été découvertes de *manière fortuite* lors des électrophorèses des patients ou des donneurs du sang. Le moyen courant de détection des bisalbuminémies est l'électrophorèse à pH 8.6 dans des conditions non dénaturantes (protéines non préalablement dissociées en polypeptides). Cette technique détecte des variantes possédant une différence de charge globale par rapport à l'albumine sérique humaine. Celle-ci doit alors être située à la surface de la protéine. Le reste est de *découverte non fortuite, lors des grandes études de la génétique des populations*.

4.3. CLASSIFICATION DES BISALBUMINES SELON LES MOBILITES ELECTROPHORETIQUES

Les techniques électrophorétiques constituent des moyens provisoires de classification des bisalbuminémies (4). Actuellement, la classification définitive des bisalbumines tient compte des modifications de la structure des protéines et des gènes correspondants. Cette classification ne tient pas compte de l'étiologie des bisalbumines puisque tout changement altérant la charge et/ou le poids moléculaire entraîne une modification de la mobilité électrophorétique.

4.3.1. Le Type Fast

Ce sont des bisalbumines qui migrent plus rapidement, et donc plus loin que l'albumine sérique humaine. Ce type produit un pic ou une bande après le pic ou la bande normale de l'albumine sérique humaine.

4.3.2. Le Type Slow

Ici, les variantes migrent plus lentement que l'albumine sérique humaine et se voient donc avant l'albumine normale.

La figure 17 illustre des exemples de Variantes de l'albumine sérique humaine détectées en Italie par électrophorèse sur acétate de cellulose aux pH 8.6 et 5.0.

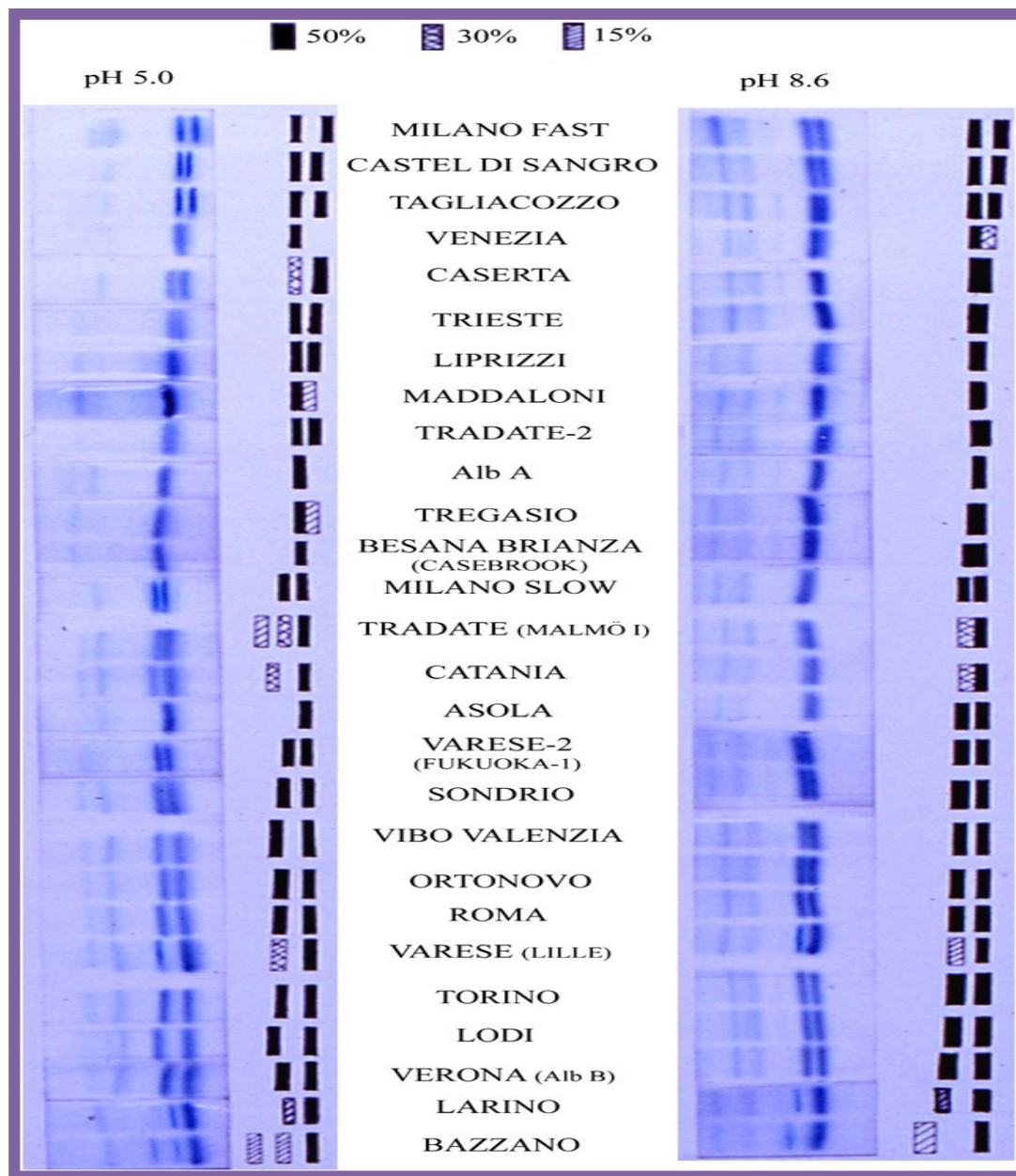


Figure 17 : Variantes de l'albumine sérique humaine détectées en Italie par électrophorèse sur acétate de cellulose aux pH 8.6 et 5.0. (4)

Les variantes migrant plus vite que l'albumine sont en haut. Les boîtes à droit des profils électrophorétiques représentent une évaluation semi-quantitative des bandes d'Alb A et des alloalbumines.

Les bisalbuminémies: à propos de cinq cas colligés au laboratoire de biochimie-toxicologie de l'HMIMV

Tableau VII : Liste de variantes génétique connues de l'albumine sérique humaine. (4).

List of known genetic albumin variants.							
Number ^a	Mutation name ^b [ref.]	Base change ^c	Position in the Minghetti et al. sequence ^d	DNA sequencing ^e	Intron/exon	Protein change ^f	Function effects [ref.]
1	Blenheim ^g [47]	c.74A>T	113A>T		E-1	p.Asp25Val	Low Ni ⁺⁺ binding [36]; Decreased α-helical content [34]
2	Larino [52]	c.79C>T	118C>T	Y	E-1	p.His27Tyr	Low in vivo stability [52]
3	Nagasaki-3 [37]	c.81C>A/G	829C>A/G		E-2	p.His27Gln	Low Ni ⁺⁺ binding [37]
4	Torino [53]	c.250G>A	2452G>A		E-3	p.Glu84Lys	
5	Dalakarla-1 [39,54]	c.259G>A	2461G>A		E-3	p.Asp87Asn; N-glycosylated at p.Asn87	High thermal stability [34]; Decreased α-helical content [34]
6	FDH-1 [55]	c.269T>C	2471T>C	Y	E-3	p.Leu90Pro	High T3 binding [55]
7	Vibo Valentia [53]	c.316G>A	4350G>A		E-4	p.Glu106Lys	
8	Yanomama-2 [56]	c.412C>G	4446C>G		E-4	p.Arg138Gly	Low bilirubin binding [57]
9	Nagoya [58]	c.427G>A	4461G>A		E-4	p.Glu143Lys	
10	Tregasio [59]	c.437T>A	4471T>A		E-4	p.Val146Glu	Decreased plasma half-life [60]
11	Komagome-2 [44]	c.455A>G	4489A>G		E-4	p.His152Arg	
12	Asola [61]	c.491A>G	5074A>G	Y	E-5	p.Tyr164Cys	
13	Korea [62]	c.593A>T	5176A>T	Y	E-5	p.Lys198Ile	
14	Hawkes Bay [63]	c.602G>T	5185G>T	Y	E-5	p.Cys201Phe	Low in vivo stability [63]; Decreased α-helical content [34]; Decreased plasma half-life [60]
15	FDH-2 [64,65]	c.725G>A	7719G>A	Y	E-7	p.Arg242His	High T4 binding [64-66]; Low warfarin binding [67]
16	FDH-3 [68,69]	c.725G>C	7719G>C	Y	E-7	p.Arg242Pro	High T4 binding [68,69]; Low warfarin binding [67]
17	Tradate-2 [52]	c.745A>C	7739A>C		E-7	p.Lys249Gln	
18	Herborn [70]	c.790A>G	7784A>G		E-7	p.Lys264Glu	
19	Skaane SA [39]	c.875A>G	9162A>G		E-8	p.Gln292Arg	
20	Niigata [71,72]	c.878A>G	9165A>G		E-8	p.Asp293Gly	High prostaglandin binding [73]
21	Caserta [52]	c.900G>C	9187G>C	Y	E-8	p.Lys300Asn	High in vivo stability [52]
22	Tagliacozzo [74-76]	c.1011G>T	9298G>T	Y	E-8	p.Lys337Asn	Low drug binding [77]; Low thermal stability [34]; High progesterone binding [73]
23	Bergamo [59]	c.1013A>G	9300A>G		E-8	p.Asp338Gly	
24	Brest [78]	c.1013A>T	9300A>T		E-8	p.Asp338Val	High fatty acid binding [78]
25	Orebro SW [39]	c.1026C>G	9313C>G		E-8	p.Asn342Lys	
26	Redhill [51,79,80]	c.[67C>T; 1030G>A]	106C>T; 9317G>A	Y	E-1; E-8	p.Arg23Cys; p.Ala344Thr; N-glycosylated at p.Asn342	High fatty acid binding [81]
27	Roma [82]	c.1033G>A	9320G>A		E-8	p.Glu345Lys	Low testosterone binding [73]
28	Sondrio [83]	c.1069G>A	10755G>A		E-9	p.Glu357Lys	
29	Hiroshima-1 [72]	c.1132G>A	10818G>A		E-9	p.Glu378Lys	
30	Coari I [84]	c.1144G>A	10830G>A		E-9	p.Glu382Lys	
31	Trieste [85]	c.1149G>T/C	10835G>T/C		E-9	p.Lys383Asn	Low thermal stability [34]
32	Parklands [86]	c.1165G>C	10851G>C		E-9	p.Asp389His	Low drug binding [77]
33	Iowa City-1 [44]	c.1166A>T	10852A>T		E-9	p.Asp389Val	
34	Benkovac [87]	c.1175A>G	10861A>G	Y	E-9	p.Glu392Gly	
35	Naskapi [88]	c.1186A>G	10872A>G		E-9	p.Lys396Glu	
36	Nagasaki-2 [56]	c.1195G>A	11969G>A		E-10	p.Asp399Asn	
37	Milano slow [85]	c.1195G>C	11969G>C	Y	E-10	p.Asp399His	
38	Tochigi [72]	c.1198G>A	11972G>A		E-10	p.Glu400Lys	
39	Malmo-3 [39]	c.1198G>C	11972C>C		E-10	p.Glu400Gln	
40	Hiroshima-2 [72]	c.1216G>A	11990G>A		E-10	p.Glu406Lys	
41	Lipizzi [85,89]	c.1300C>T	13251C>T	Y	E-11	p.Arg434Cys	High S-nitrosylation [90]
42	Dublin [91]	c.1507G>A	13876G>A		E-12	p.Glu503Lys	
43	Casebrook [92]	c.1552G>A	13921G>A		E-12	p.Asp518Asn; N-glycosylated at p.Asn518	High fatty acid binding [81]; Decreased α-helical content [33]
44	Vancouver [58,93]	c.1573G>A	13942G>A	Y	E-12	p.Glu525Lys	
45	Ortonovo [21]	c.1585G>A	13954G>A	Y	E-12	p.Glu529Lys	
46	Maddaloni [59]	c.1669G>A	15230G>A		E-13	p.Val557Met	
47	Castel di Sangro [94]	c.1678A>G	15239A>G		E-13	p.Lys560Glu	
48	Maku [56]	c.1693A>G	15254A>G		E-13	p.Lys565Glu	High fatty acid binding [81]; High thermal stability [34]
49	Mexico [95]	c.1721A>G	15282A>G		E-13	p.Asp574Gly	
50	Dalakarla-2 [39]	c.1721A>C	15282A>C		E-13	p.Asp574Ala	
51	Church Bay [96]	c.1750A>G	15311A>G	Y	E-13	p.Lys584Glu	
52	Fukuoka-1 [58]	c.1759G>A	15320G>A	Y	E-13	p.Asp587Asn	High fatty acid binding [81]; Decreased α-helical content [34]
53	Osaka-1 [58]	c.1765G>A	15326G>A		E-13	p.Glu589Lys	
54	Bazzano [52]	c.1771delT	Del. 15332T	Y	E-13	p.Cys591Alafs*17 ^h	High fatty acid binding [81]; Decreased α-helical content [33]
55	B [97,98]	c.1780G>A	15341G>A	Y	E-13	p.Glu594Lys	Low thermal stability [34]
56	Rugby Park [99]	c.1785+1G>C	15347G>C	Y	I-13	[p.Gly596-Leu 609 delinsLeuLeuGluPheS [p.Gly596-Leu 609 delinsSerLeuCysSerG]	High fatty acid binding [81]
57	Banks Peninsula [100]	c.1786-15T>A	15946T>A	Y	I-13	p.Lys597Glu	
58	Milano fast [45,101]	c.1789A>G	15964A>G	Y	E-14	p.Lys598Asn	
59	Vanves [98]	c.1794A>T/C	15969A>T/C		E-14	p.Leu599Thrfs*30;	Low thermal stability [34]
60	Kénitra [102]	c.1794dupA	Insert of 15970A	Y	E-14	O-glycosylated at 596	
61	Catania [103,104]	c.1810delC	Del. 15985C	Y	E-14	p.Gln604Lysfs*4 ^h	
62	Venezia [104,105]	c.1786_1814+1	Del. 16000-16029	Y	E-14/I-14	p.Gly596Profs*10 ^h	Low thermal stability [34]; Increased α-helical content [33]; Decreased plasma half-life [33]

4.4. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE DES BISALBUMINEMIES

4.4.1. Moyens de diagnostic étiologique

Le diagnostic étiologique vise à différencier les bisalbuminémies génétiques des bisalbuminémies acquises (transitoires). Trois options se présentent: soit on obtient la séquence génétique et/ou protéique pour la comparer à celle de l'albumine sérique humaine normale, soit on mène une surveillance paraclinique de l'évolution de la bisalbuminémie sachant que les bisalbuminémies acquises disparaissent avec leurs causes, ou encore on réalise une enquête familiale à la recherche d'autres cas de bisalbuminémies chez les membres de la même famille.

4.4.1.1. Séquençage protéique et / ou 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.

4.4.1.2. Suivi paraclinique

Cette méthode de diagnostic étiologique convient surtout aux bisalbuminémies transitoires. Dans ces cas, le contexte clinique pointe souvent vers l'étiologie : pathologies pancréatiques (pseudo-kyste, pancréatite chronique, ascite pancréatique, pleurésie pancréatique (42), (43), (44), (45), traitement par les bêtalactamines (46), (16) hémopathie lymphoïde...

La bisalbuminémie accompagne l'état causal et disparaît à la fin de cet état, ce qui est confirmé par la répétition des électrophorèses. Le cas numéro 4 en est un exemple où la bisalbuminémie a disparu après rémission du syndrome néphrotique (figures 4 à 6).

4.4.1.3. Enquête familiale par électrophorèse

Ce moyen est moins coûteux et plus facile par rapport aux méthodes de séquençage. Il élimine le facteur temps nécessaire pour la méthode de suivi électrophorétique du cas index. C'est la méthode qui a été adoptée dans le cas numéro 5 où le fils du cas index portait la même variante rapide que son père à l'électrophorèse des protéines sériques sur acétate de cellulose (figures 7 et 8).

4.4.2. Etiologies des bisalbuminémies

4.4.2.1 Bisalbuminémies Acquises

Ce type se produit après synthèse protéique. Elles sont observées de façon transitoire et elles ont deux causes principales : liaison d'un ligand à l'albumine (beta- lactamines, immunoglobuline...) ou la protéolyse limitée de l'albumine par des enzymes pancréatiques (42).

4.4.2.2 Bisalbuminémies héréditaires

Ce type de bisalbuminémie est causé par des mutations du gène de l'albumine sérique humaine. La bisalbumine entraîne une modification de la structure génétique et de l'albumine synthétisée. Les mutations sont de type non sense, frame shift, insertion, délétion ou encore mutation du site d'épissage (3).

4.5. VARIANTES GENETIQUES DE L'ALBUMINE SERIQUE HUMAINE

Il y a deux types de variantes génétiques de l'albumine sérique humaine, les variantes de la proalbumine et les variantes de l'albumine. Les modifications génétiques entraînent des modifications de la structure protéique correspondante, et peuvent selon les cas entraîner des modifications de la stabilité et des modifications fonctionnelles (liaison aux ligands, la pharmacocinétique...).

4.5.1. Variantes de la proalbumine sérique humaine

4.5.1.1. Synthèse et sécrétion

La proalbumine est l'albumine sérique humaine à laquelle le propeptide Arg-Gly-Val-Phe-Arg-Arg (numérotées de 19-24) est attaché à la N-terminale. Ce propeptide est normalement clivé par une propeptidase dans les hépatocytes ; rendant la proalbumine indétectable dans la circulation sauf pendant l'hépatite aigue à virus delta et en présence de formes mutantes d'alpha1-antitrypsine qui inhibe la propeptidase.

La substitution des Arg 23 ou Arg 24 inhibe le clivage protéolytique du propeptide et aboutit à des variantes circulantes de la proalbumine (4). La substitution p.Arg23Cys perturbe aussi le processus de maturation dès la pré-proalbumine. Dans ce cas, une partie du pré-proalbumine est hydrolysée avant la position 19 engendrant la pro albumine Malmö I, alors que la grande partie de la protéine est clivée après la position 23, aboutissant à une Albumine sérique humaine portant l'Arg24.

La substitution p.Asp25Val incluant le résidu N-terminale de l'albumine mature perturbe aussi l'activité de la propeptidase.

Tableau VIII : Variantes génétiques connues de la pro albuminé (4)

Nom de la mutation	Changement protéique
Malmö I	p.Arg23Cys
Lille	p.Arg23His
Christchurch	p.Arg24Gln
Takefu	p.Arg24Pro
Jaffna	p.Arg24Leu
Blenheimf	p.Asp25Val

4.5.1.2. Effets de la mutation sur la structure, la stabilité et la fonction de la protéine

Une diminution du contenu en hélice alpha s'observe pour les ProAlb Malmö I et Lille. Les Pro Albumines Lille et surtout Blenheim se dénaturent plus vite mais à une température plus augmentée d'environ 5-7 degrés. Les perturbations de la séquence Asp-Ala-His de la N-terminale diminuent la liaison du Cu⁺⁺ et Ni⁺⁺. L'étude de la pharmacocinétique chez les rats montre une légère diminution de la demi-vie du ProAlb Lille, une augmentation de la captation rénale du ProAlb Malmö I et une diminution de la captation hépatique d'Arg-Alb (4).

4.5.2. Variantes de l'albumine sérique humaine

4.5.2.1. Modifications structurales

❖ Modifications de la structure génétique

A ce jour, 62 variantes de l'albumine sérique ont été caractérisées par étude protéique et/ou génétique. 56 de ces variantes sont issues du changement d'une seule base et les variantes récurrentes sont dues aux mutations touchant les dinucléotides CpG hyper mutables (47).

L'analyse de la distribution des mutations montre qu'elles sont réparties de manière homogène sur le gène de l'albumine Humaine sérique (figure 18). Elles touchent les exons et les introns donc, impliquant que les mutations des sites d'introns sont aussi impliquées dans la genèse des variantes.

Les bisalbuminémies: à propos de cinq cas colligés au laboratoire de biochimie-toxicologie de l'HMIMV

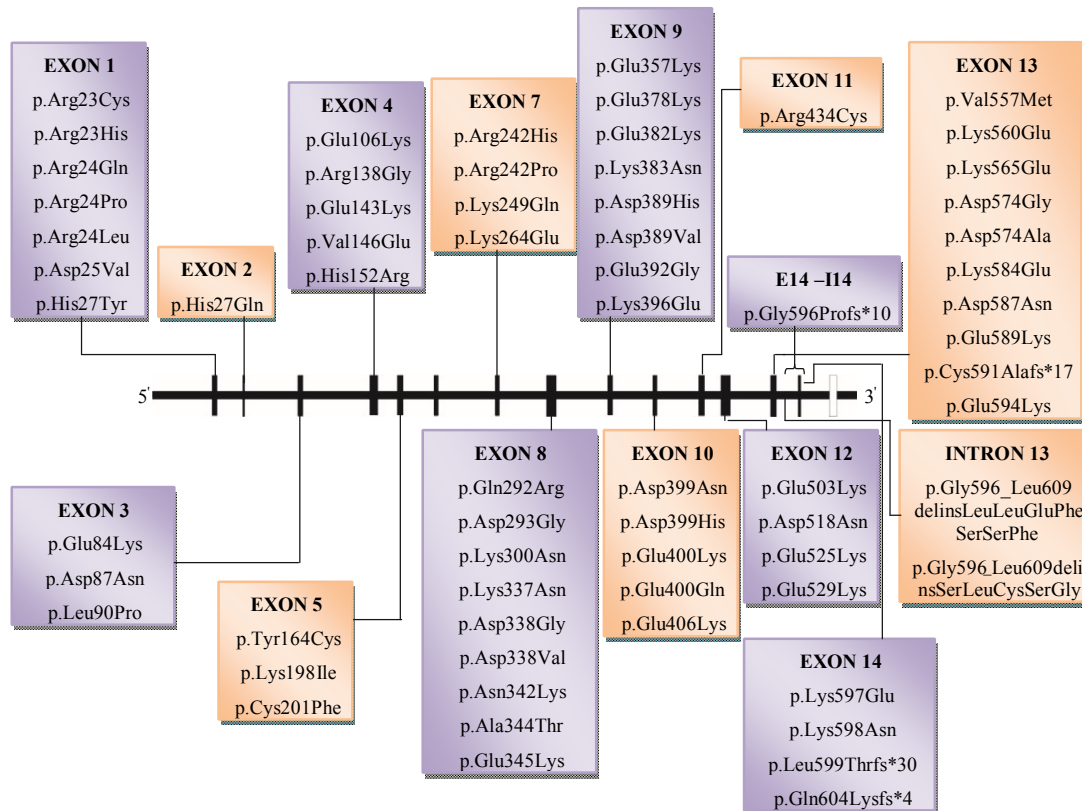


Figure 18 : Distribution des mutations associées à la bisalbuminémie au sein du gène de l'albumine. (4)

Les boîtes claires indiquent les régions du 1^{er} et du 14^{ème} exon qui ont subi une traduction partielle ainsi que le 15^{ème} exon qui n'est pas traduit.

❖ Modifications de la structure protéique

✓ Structure primaire

L'analyse de la distribution des mutations au niveau des protéines exprimées montre que les mutations se regroupent dans trois régions principales : le propeptide et la N terminale (résidus 23-37), résidus 337-406

(subdomaine IIB), et résidus 525-599 (subdomaine IIIB). La N terminale comporte beaucoup de sites de liaison aux ligands, la C-terminale joue un rôle important dans la stabilité protéique. Les régions comportant les cavités hydrophobiques qui sont les principales sites de liaison des ligands (subdomaine IIA et IIIA) sont les moins touchées par les mutations puisqu'elles sont hydrophobes donc peu accessibles aux solvants.

Les types de changement observés produisent deux groupes de variantes

- Les variantes secondaires à la substitution d'un acide aminé par un autre qui touche 56 parmi les 62 variantes génétiques (tableau VII).
- Les variantes C-terminale.

A ce jour, il y a 6 variantes terminales, Albumines Bazzano, Catania, Kénitra, Rugby Park, Banks Peninsula et Venezia. Ces variantes sont issues de 2 délétions frame-shift, une duplication frame-shift, et trois mutations du site d'épissage sur la structure génétique (4). Parmi ces 6 variantes, 5 sont tronquées et seulement l'albumine Kénitra est prolongée et O-glycosylée (4).

✓ Structures secondaires

L'étude de la structure secondaire montre que les mutations entraînent soit une augmentation, soit une diminution de la structure alpha-hélice. (48), (49).

4.5.2.2. Stabilité in vivo et in vitro

L'albumine sérique humaine est synthétisée par un gène à copie unique transmis de façon codominante. Ceci veut dire que la présence de 2 allèles chez

les hétérozygotes porteurs de mutations ponctuelles montre habituellement la présence de l'albumine sérique normale et de sa variante dans le ratio 1 :1 (4).

Donc le ratio albumine sérique normale /bisalbumine donne une idée sur la stabilité de la bisalbumine ; plus la bisalbumine est stable, plus son pourcentage va s'élever par rapport à la forme normale et vice-versa.

La baisse du pourcentage de bisalbumine circulante au-dessous de 50% de l'albumine totale circulante, signifiant une baisse de la stabilité de la variante s'explique soit par une altération majeure de la région c-terminale qui probablement nuit à la stabilité de la protéine (41), soit par des mutation dans le domaine III responsable de l'interaction albumine-récepteur (et surtout au récepteur FcRn responsable de la protection de l'albumine des protéases intracellulaire et son retour à la circulation). La hausse du pourcentage d'une bisalbumine circulante peut être expliquée par d'autres mutations dans le domaine III qui prolongent la demi-vie de la variante soit seule soit avec un ligand ou fusionnée avec un polypeptide (4). Cet effet de prolongation pourrait avoir des applications diagnostiques ou thérapeutiques surtout via la prolongation de la demi-vie des molécules biologiques (50)).

La dénaturation thermique réversible de 30 variantes montre qu'elles sont plus résistantes à la chaleur ; elles se dénaturent plus facilement mais à une température plus élevée par rapport à l'albumine sérique normale (4).

4.5.2.3. Modifications fonctionnelles

Les modifications fonctionnelles surviendront selon la (les) fonctions des sites des mutations et/ou des fonctions supprimées ou surajoutées.

❖ Liaison aux ligands

Les mutations ont généralement peu ou pas d'effet sur la liaison des ligands. Néanmoins, il y a plusieurs exceptions à cette règle générale (4) car certaines variantes montrent soit une diminution soit une augmentation de la liaison de certains ligands. Par exemple, la présence des acides aminés supplémentaires et des substitutions au niveau de la N-terminale diminue la capacité de la protéine à lier le Cu^{++} et Ni^{++} alors que les substitutions p.Arg242Pro (hyperthyroxinémie euthyroïdienne dysalbuminémique familiale) et p.Arg242His créent un fort site de liaison pour la L-thyroxine (4).

Donc les variantes génétiques possédant des mutations connues peuvent fournir des informations précieuses concernant les propriétés et les fonctions de l'albumine (4).

❖ Pharmacocinétique

Les mutations induisent des modifications de la pharmacocinétique des variantes telles que les modifications de leur demi-vie et de leur captation par le foie, le rein et la rate. Plusieurs variantes ont des demi-vies diminuées, ce qui est expliqué dans certains cas par une augmentation de la captation hépatique de ces variantes.

Cette notion d'augmentation de la captation des variantes par un viscère peut être utilisée pour la synthèse des médicaments ciblant des organes précis. Par exemple, des études pharmacocinétiques des mutants mannosylés chez les rats ont objectivé une captation hépatique plus prononcée (4).

4.6. SIGNIFICATIONS ET APPLICATIONS PRATIQUES DES BISALBUMINES

4.6.1. Aspects cliniques

Quelques bisalbumines ont une importance clinique. Trois mutations, p.Leu90Pro, p.Arg242His et p.Arg242Pro forment des sites de liaison anormale et forte pour la L-thyroxine (triiodothyronine). La mutation p.Leu90Pro est responsable du syndrome d'hypertriiodothyronémie dysalbuminémique familiale alors que les mutations sur la position 242 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 (4). 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 (4). Un troisième syndrome de ce type, L'hyperzincémie familiale, a été retrouvé mais la variante responsable n'a pas été détectée (51).

Bien que quelques bisalbumines aient une importance clinique, ce n'est pas clair si elles sont associées aux pathologies. On a rapporté des cas de bisalbuminémies en combinaison avec une prédisposition au diabète type II (52), à la gammopathie bénigne monoclonale (53), au myélome multiple à IgG (54), à la sarcoïdose (55), à la maladie rénale chronique (56), au syndrome néphrotique (57), (58) et à la maladie d'Alzheimer (59).

4.6.2. Aspects thérapeutiques

Les variantes possédant une affinité augmentée pour les ligands endogènes ou exogènes pourraient servir comme antidotes dans les situations où il existe des concentrations pathologiques et élevées de ligands correspondants. C'est le cas notamment de l'hyperthyroïdie surtout chez la femme enceinte (albumine ne traverse pas la barrière placentaire), de l'abus de drogues, de la dialyse extracorporelle par albumine (60).

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 dès 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 (61). Cela pourrait être utile dans le traitement des cancers (62).

L'albumine sérique humaine semble être une porteuse utile dans les systèmes de livraison de médicaments, avec la possibilité de traitement ciblant les cellules ou les organes.

4.6.3. Importance dans le domaine de la recherche

Les alloalbumines peuvent être utilisées comme marqueurs de la migration des populations et peuvent fournir un modèle pour l'étude de l'évolution des molécules neutres. Dans ce cadre, la découverte des variantes identiques en structures évoquent une relation génétique entre les populations concernées alors les populations à brassage minimale montrent des variantes « privées », exemple Alb Ortonovo existant seulement dans deux villages en Italie (63)).

Les variantes génétiques ayant des mutations qu'on connaît peuvent fournir des informations moléculaires importantes sur les albumines : leurs sites de liaison, leurs propriétés enzymatiques et antioxydants et leur stabilité (4).

II. DISCUSSION DE NOS RESULTATS

1. CAS DE BISALBUMINEMIE ASSOCIEE A UN ADENOCARCINOME HEPATIQUE SECONDAIRE

Ce cas semble être la première description de l'association bisalbuminémie- adénocarcinome hépatique publiée dans la littérature. Il s'agit d'un cas de bisalbuminémie d'étiologie acquise étant donné que l'enquête électrophorétique familiale intéressant les parents du cas index s'est révélée négative et parce que ce cas ne remplit pas de critère permettant son association aux étiologies connues, à ce jour (pathologies pancréatiques, prise de bétalactamines, fixation d'immunoglobulines monoclonales).

Le mécanisme physiopathologique à l'origine de cette bisalbuminémie n'est pas encore élucidé.

La variante retrouvée dans ce cas est rapide, contrairement aux variantes lentes correspondant aux variantes de la proalbumine retrouvées dans le cadre des pathologies hépatiques telles que l'hépatite aigue à virus delta (4).

2. LES TROIS CAS DE BISALBUMINEMIE ASSOCIEE AU SYNDROME NEPHROTIQUE (OBSERVATIONS 2, 3 ET 4).

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, hypoalbuminémie inférieure à 30 grammes/litre et hypoprotidémie 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.

Normalement, plusieurs fragments d'albumine peuvent être détectés dans les urines et ces fragments comptent pour 20 à 30% des protéines urinaires détectées. Dans les syndromes néphrotiques, ce pourcentage s'élève et semble être corrélée en partie avec l'oxydation, majorée par le syndrome néphrotique,

de l'albumine par l'acide hypochloreux (HOCl) et les chloramines (64), (65), (66) (La chloramine est une amine chlorée qui se caractérise par le groupement -N-Cl). En effet, l'oxydation in vivo des protéines plasmatiques aboutit aux produits avancés de l'oxydation des protéines (AOPP), dont le principal est l'albumine (67).

Parmi ces trois cas de bisalbuminémie associée au syndrome néphrotique, la nature acquise de cette bisalbuminémie chez les cas 03 et 04 est justifiée par sa régression spontanée tandis que le type héréditaire ou acquis n'a pas été confirmé dans le cas n°2 avant.

Dans les trois cas il s'agissait du variant rapide.

Même si on ne connaît pas encore la structure spécifique des produits avancés de l'oxydation des protéines, et que le mécanisme physiopathologique à la base de l'association bisalbuminémie- syndrome néphrotique n'est pas encore élucidé, l'oxydation de l'albumine humaine sérique, majorée en cas de syndrome néphrotique, pourrait la fragiliser (25) et constituer une hypothèse physiopathologique.

3. LE CAS DE BISALBUMINEMIE ASSOCIEE AU DIABETE ET A L'HYPERTENSION ARTERIELLE (OBSERVATION 5).

Ce cas de bisalbuminémie est de type héréditaire, selon l'enquête familiale mené chez les deux fils du cas index.

La variante ici est rapide comme pour tous les autres cas rapportés dans ce travail.

Dans la littérature, le mécanisme physiopathologique de l'association bisalbuminémie-diabète n'est pas encore définitivement élucidé. Celui de l'association bisalbuminémie-hypertension artérielle n'est pas connu. Un auteur suggère que la glycation de l'albumine sérique humaine doit avoir le même effet que la liaison covalente des bêtalactamines puisque la glycation bloque plusieurs lysines (4). Glycation qui crée sur le plan biologique un stress oxydatif, une fragmentation et une perte des structures secondaires et tertiaires, une diminution de sa fluorescence intrinsèque, un changement conformationnel qui modifie ses propriétés physico-chimiques de même qu'une altération de ses propriétés liantes et antioxydantes.

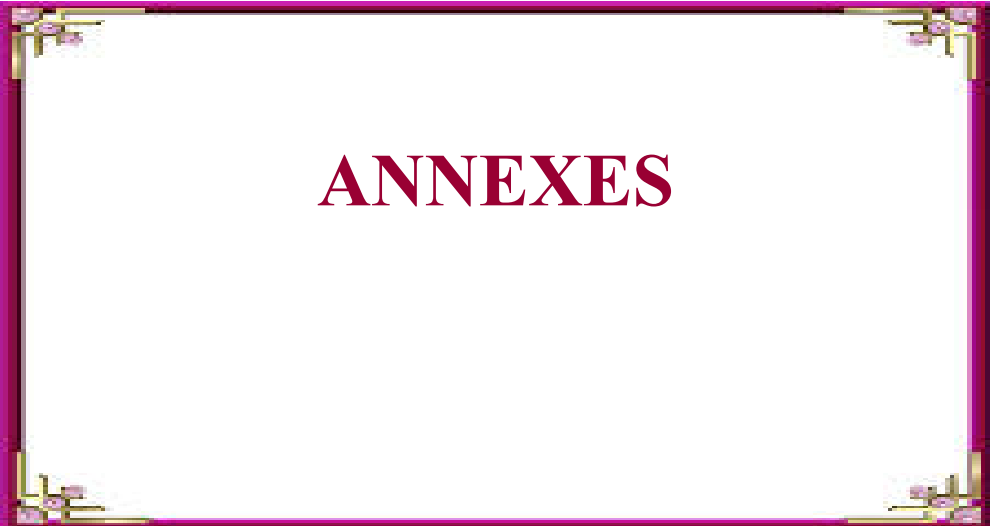
CONCLUSION

CONCLUSION

Les 5 cas de bis albuminémies rapportés dans le présent travail sont *à variantes rapides*, dont trois sont *d'étiologie acquise* (cas 1,3 et 4), un *d'étiologie héréditaire* et le cinquième *d'étiologie inconnue*.

Le mécanisme physiopathologique demeure non élucidé dans le cas numéro 1 (bisalbuminémie associée à l'adénocarcinome hépatique secondaire). Des cas de bisalbuminémies associées au syndrome néphrotique ont déjà été rapportés dans la littérature et l'oxydation de l'albumine sérique humaine pourrait constituer une hypothèse physiopathologique. Dans la littérature, le mécanisme physiopathologique soutenant l'association bisalbuminémie- diabète n'est pas clairement élucidé. Un auteur suggère que la glycation de l'albumine sérique humaine pourrait expliquer cette association (4).

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.



ANNEXES

Les bisalbuminémies: à propos de cinq cas colligés au laboratoire de biochimie-toxicologie de l'HMIMV

Tableau IX : Résumé des données des dossiers médicaux des cinq cas

Cas	Age	Sexe	Antécédent(s)	Signes cliniques	Diagnostic	Traitements	Evolution
1	62	F	HTA	Hypertension Sensibilité de l'hypochondre droit Amaigrissement chiffré à 5kgs	Bisalbuminémie acquise associée à un adénocarcinome hépatique secondaire, moyennement différencié	Chimiothérapie palliative	Favorable
2	16	F	Contage BK	OMI atteignant le torse le matin Vomissements spontanés post prandiaux Tachycardie à 144bpm Pâleur cutanée et conjonctivale	Bisalbuminémie associée au syndrome néphrotique et au tableau associant ; un goitre homogène, une sialadénite amyloïde, une œsophagite stade 1 et une pangastrite erythémato-blanchâtre	Ciprofloxacine 500mg/j Lasilix 1gx2/j Régime pauvre en sel	Décès
3	25	M	-	Cedèmes extracellulaires Hyperpigmentation des deux tiers inférieurs des deux jambes Urines foncées	Bisalbuminémie acquise associée à un syndrome néphrotique à lésion glomérulaire minime	Corticothérapie	Rémission incomplète
4	22	F	Rien à signaler	Syndrome œdémateux et ascitique à 34 SA de grossesse	Bisalbuminémie acquise associée au syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes	-	Rémission en post partum puis rechute
5	55	M	-Diabète -HTA	Cécité bilatérale secondaire la rétinopathie diabétique	Bisalbuminémie héréditaire associée à un syndrome néphrotique	-	-

Les bisalbuminémies: à propos de cinq cas colligés au laboratoire de biochimie-toxicologie de l'HMIMV

Tableau X : Résumé des données des résultats des électrophorèses des protéines sériques des cinq cas

	Observation				
	1	2	3	4	5
Taux de protides sériques (62-85g/L)	69	34	37	48	64
Les fractions protidiques :					
*Albuminémie (VN= 40.20-47.60g/l)	28.50	8	16.21	20.4	26.3
*Alpha1 globulinémie (VN= 2.10-3.50g/l)	7.45	1.9	2.41	2.0	-
*Alpha2 globulinémie (VN=5.10-8.50g/l)	13.46	14.72	11.21	12.1	-
*Beta1 globulinémie (VN=3.40-5.20g/l)	4.42	0.92	1.37	2.1	-
*Beta2 globulinémie (VN=2.30-4.70g/l)	4.49	3.09	3.26	7.8	-
*Gamma globulinémie (VN=8.00-13.50g/l)	10.70	5.3	2.55	7.0	-
Albumine/ Globulines	0.70	0.31	0.78	-	
Rapport albumine Normale/Variante	3	1.7	1.28	-	0.97
Type de variant	Rapide	Rapide	Rapide	Rapide	Rapide
Etiologie de la variante	Acquise	?	?	?	Héréditaire

Les bisalbuminémies: à propos de cinq cas colligés au laboratoire de biochimie-toxicologie de l'HMIMV

Tableau XI : Résumé des données d'autres bilans biologiques des cinq cas

		Observation				
		1	2	3	4	5
Bilan rénal	Sodium (136-144mmol/l)	139	135	137	-	-
	Potassium (3.6- 5.10mmol/l)	4.2	4.1	2.9	-	-
	Chlore (101- 111mol/l)	109	98	101	-	-
	Calcium (90-100mg/l)	85	74	79	-	84.6
	Phosphore (20-50mg/l)	31	53	32	-	75.02
	Azotémie (0.17-0.43g/l)	0.29	0.1	0.19	-	2.16
	Créatinine (6-13mg/l)	8	3	7	-	75.03
	Acide urique (39-78mg/l)	48	30	70	-	-
	Protéinurie (<0.15g/24h)		42	13.38	-	3.75
Bilan métabolique	Glycémie (0.7-1.05g/l)	1.88	0.61	0.65	-	1.8
	Cholestérol (1.5-2g/l)	3.75	3.3	6.91	-	-
	Triglycérides (0.6-1.5g/l)	1.55	-	4.48	-	-
Bilan hépatique	ASAT (15-41UI/L)	66	14	25	-	-
	ALAT (14-54IU/L)	41	4	21	-	-
	GGT (7-50IU/L)	80	29	29	-	-
	PAL (32- 91)	196				
	LDH (98-192IU/L)	532	121	165	-	-
Bilan Pancréatique	Lipasémie (U/L)	28	30	31		
Bilan inflammatoire	VS (VN<20mm/h)	110	96	-	-	-
	CRP (VN=1-7.5mg/L)	240	62.2	42.8	-	-
	Fibrinogène (2-4g/l)	-	13	7.6	-	-
	C3 (0.9 -1.8g/l)	-	1.3	2.44	-	-
	C4 (0.1- 0.4 g/l)	-	0.282	0.7	-	
Bilan thyroïdien	FT4 (0.61-1.12ng/dl)	0.93	0.71	0.83	-	-
	TSHus (0.34- 5.6µUI/ml)	2.34	4.89	2.9	-	-
Bilan martial	Fer (45- 182µg/dl)	-	14	39	-	-
	Ferritine (11-336ng/ml)	397.4	94.5	218.4	-	
	Récepteur soluble de la transferrine (0.86 – 1.76)	-	2.89	-	-	-

Les bisalbuminémies: à propos de cinq cas colligés au laboratoire de biochimie-toxicologie de l'HMIMV

Marqueurs tumoraux	CA15-3 (0.5-31.4U/ml)	11.8	45	-	-	-
	CA125 (0.5- 35U/ml)	262.3	514.4	-	-	-
	CA19-9 (0.8-35U/ml)	2083	21.2	-	-	-
	ACE (0-3ng/ml)	997	2.10	-	-	-
	AFP (0-9ng/ml)	1.77	0.85	-	-	-
	NSE (<12.5ng/ml)	-	5.98	11.04	-	-
	CYFRA (< 3.3 ng/ml)	-	0.87	1.39	-	-
Hémogramme	Hémoglobine (12-16 g/dl)	9.5	9.3	14.9	-	9.8
	VGM (80-100fl)	74.3	73.1	89.2	-	-
	CCMH (32-36%)	32.7	31	33.6	-	-
	Plaquettes (150-450G/L)	480	400	280	-	-
	Réticulocytes (20-200G/L)	-	70	-	-	-
Hémostase	TP (60- 100%)	93	71	100%	-	-
	TCA (témoin à 37s)	31	62	36	-	-
Bilan sérologique	Sérologie hépatite B : *AC anti-HBc * Ag Hbs	-	Négatif	Négatif	-	-
		-	Négatif	Négatif	-	-
	Sérologie hépatite C	-	Négatif	Négatif	-	-
	Sérologie VIH	-	Négatif	Négatif	-	-
	Sérologie syphilitique : TPHA VDRL	-	Négatif	Négatif	-	-
		-	Négatif	Négatif	-	-
Bilan immunologique	IgA antitransglutaminase	-	Négatif	-	-	-
	IgA anti-endomysin	-	Négatif	-	-	-
	IgA antigliadine	-	Négatif	-	-	-
	Anticorps IgG anticardiolipine	-	Négatif	-	-	-
	Auto anticorps antiphospholipide B2GP1 IgG	-	Négatif	-	-	-
Bilan bactériologique	ECBU	-	Négatif	-	-	-
	Ponction pleurale	-	Négatif	-	-	-
	Recherche de BK dans les crachats	-	Négatif	-	-	-
	Coproculture	-	Salmonella BLSE	-	-	-



RESUMES

RESUME

Titre: Les bisalbuminémies: à propos de cinq cas colligés au laboratoire de biochimie-toxicologie de l'HMIMV

Auteur : UGOANI Elizabeth Onyekachi

Rapporteur : Pr. Zohra **OUZZIF**

Mots clés : Bisalbuminémie-Electrophorèse-Albuminémie-Syndrome néphrotique

Introduction

Les bisalbuminémies, états rares considérés auparavant comme une curiosité biochimique, sont aujourd'hui un sujet d'actualité et font l'objet de travaux de recherches poussées. En effet, elles revêtent plusieurs intérêts, clinique, dans les domaines de la recherche et de la biotechnologie.

Patients et méthodes

Ce travail présente 5 cas de bisalbuminémies identifiés sur environ **42 000 électrophorèses** des protéines sériques pratiquées au service de biochimie-toxicologie de l'HMIMV sur une période de 23 ans (1992-2015).

Résultats

Les résultats des électrophorèses des cinq cas colligés ont permis de poser le diagnostic de bisalbuminémie par la découverte d'un épaulement du pic de l'albumine sérique chez les cas N° 2 et 3, un dédoublement de ce pic chez les cas N°s 1 et 5, et enfin un épaulement puis un dédoublement du pic chez le cas N°4. Le reste des explorations effectués ont retrouvé un syndrome néphrotique chez les cas N°2 à 4, un diabète chez le cas N°5 et un adénocarcinome hépatique secondaire chez le cas N° 1.

Discussion

Les 5 cas de bisalbuminémies sont à variantes rapides dont 3 sont d'étiologie acquise (les cas N° 1, 3 et 4), 1 d'étiologie héréditaire (cas N°5). Le mécanisme physiopathologique demeure non élucidé dans le cas de bisalbuminémie associée à l'adénocarcinome hépatique. L'oxydation de l'albumine sérique humaine pourrait constituer une hypothèse physiopathologique dans l'association bisalbuminémie-syndrome néphrotique et la glycation est une hypothèse expliquant l'association bisalbuminémie-diabète.

ABSTRACT

Title: Bisalbuminemias: a collection of five cases at biochemistry – toxicology laboratory, HMIMV.

Author: UGOANI Elizabeth Onyekachi

Thesis supervisor: Pr Zohra OUZZIF

Key words: Bisalbuminemia, Electrophoresis, Albuminemia, Nephrotic syndrome

Introduction

Bisalbuminemias, rare conditions which were formerly considered as curious biochemistry findings, are now very topical and the subject of advanced research. Their importance is demonstrated several areas, clinically, and in other fields including research and biotechnology.

Patients and methods

This work presents 5 cases of bisalbuminémie identified out of about **42 000 serum protein electrophoresis** carried out in the biochemistry – toxicology laboratory, HMIMV, over a period of about 23 years (1992-2015).

Results

The results of electrophoresis diagnosed bisalbuminémie in the above 5 cases by showing a serum albumin peak shoulder in cases N° 2 and 3, a duplicated albumin peak in cases N° 1 and 5, whilst case number 4's results showed first a shoulder then a duplicated peak. Other investigations carried out found a nephrotic syndrome in cases N° 2,3 and 4, diabetes in case N°5 and secondary hepatic adenocarcinoma in case N°1.

Discussion

All five bisalbuminemia cases showed fast variants amongst which 3 were of acquired etiology (cases N° 1, 3 and 4), and one of hereditary etiology (case number 5). The physiopathological mechanism explaining the association with bisalbuminémie-hepatic adenocarcinoma is unknown. Oxidation of human serum albumin is a hypothesis that could explain the association bisalbuminemia- nephrotic syndrome whilst glycation attempts to explain the association bisalbuminémie-diabetes.

الملخص:

- عنوان الأطروحة: ازدواجية الألبومين الدموي حول 5 حالات تمت دراستها بمختبر الكيمياء الحيوية و علم السموم للمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط

- صاحبة الأطروحة: أوكواني إليزابيث أونيكاشي

- المؤطر: الأستاذة زهرة أوزيف

- كلمات المفتاح: ازدواجية الألبومين الدموي - الرحلان الكهربائي - الألبومين الدموي - متلازمة الكلي

- تقديم:

تعتبر ازدواجية الألبومين الدموي اليوم، كحالات نادرة و التي كانت تثير في الماضي فضول الكيمياء الحيوية، موضوع حصري في مجال البحوث المتقدمة.

و في الواقع، فإن لها أهمية كبرى في المجال السريري، البحث و التكنولوجيا الحيوية

- المرضى و المناهج:

لقد انتقى هذا العمل 5 حالات لازدواجية الألبومين الدموي من بين حوالي 42000 رحلان كهربائي للبروتينات المصلية التي تمت ممارستها في مختبر الكيمياء الحيوية و علم السموم للمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط على مدى 23 عام (1992-2015)

- النتائج:

مكننا نتائج الرحلان الكهربائي للخمس حالات المدروسة من تشخيص ازدواجية الألبومين الدموي عن طريق اكتشاف تراكب ذروتي مقياس الألبومين الدموي في الحالتين رقم 2 و 3، ازدواجية ذروة هذا المقياس في الحالتين رقم 1 و 5، و أخيرا تراكب و ازدواجية ذروة هذا المقياس في الحالة رقم 4.

و قد شخص ما تبقى من وسائل التنقيب متلازمة الكلي في الحالات رقم 2 و 4 ، داء السكري في الحالة رقم 5 و ورم غدي كبدي ثانوي في الحالة الأولى

- مناقشة:

من بين الخمس حالات لازدواجية الألبومين الدموي و التي لها متغيرات سريعة 3 حالات ذات سبب مكتسب (الحالات رقم 1 3 4) و حالة ذات سبب وراثي.

و لا تزال الآلية المرضية غامضة في حالة ازدواجية الألبومين الدموي المرتبط بالورم الغدي الكبدي.

يمكن لأكسدة الألبومين المصلي البشري أن تشكل فرضية لتفسير الآلية المرضية لعلاقة ازدواجية الألبومين الدموي بمتلازمة الكلي و تثبت الجلوكوز بالبروتينات فرضية هي الأخرى لعلاقة ازدواجية الألبومين الدموي بداء السكري

**REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

- [1]. **Theodore JP.** All about albumin: Biochemistry, genetics and Medical Applications. 1996
<http://www.sciencedirect.com/science/book/9780125521109>.
- [2]. **Theodore Peters. Jr, A J. Stewart.** Albumin research in the 21st century.
http://www.pubfacts.com/fulltext_frame.php?PMID=24094116&title=Albumin%20research%20in%20the%2021st%20century.
- [3]. **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. www.elsevier.com/locate/mam
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0098299711000896>.
- [4]. **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),
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.03.026>.
- [5]. **Komatsu T, Nakagawa A, Qu X.** Structural and mutagenic approach to create human serum albumin-based oxygen carrier and photosensitizer, Drug Metab. Pharmacokinet. 24 (2009) 287–299.
- [6]. **Ouzzif Z, Deriouche M.** Bisalbuminémie héréditaire chez un patient diabétique et hypertendu. Ann Biol Clin 2002 ; 60 : 707-10.

- [7]. **Estepa L.** Protéines totales. Encyclopédie Médico-chirurgicale, Biologiz clinique, Elsevier Masson SAS, **2006**.

- [8]. **Marien M.** Protéinogramme. EMC (Elsevier Masson SAS), Biologie clinique, 90- 10-0803, 2009.

- [9]. **Skoog D., Holler J, Buess-Herman C, Dumont F.** Principes d'analyses instrumentales. Traduction et révision de la 5ème édition américaine par Claudine Buess-Freddy Dumont **2003**: 786.

- [10]. **Dovet D, Voet J.** Biochimie 2ème édition; traduction de la 2ème édition par Guy Rousseau et Lionel Damenjoud **2005**: 786.

- [11]. **Metais P, Agneray J, Ferrard G.** Biochimie clinique; biochimie analytique. Edition Simep, **1997**.

- [12]. **Lissoir B, Wallemacq P, Maisin D.** Electrophorèse des protéines sériques: comparaison de la technique en capillaire de zone Capillarys (Sebia) et de l'électrophorèse en gel d'agarose Hydrasys (Sebia). Annales de biologie clinique **2003**; 61(5): 557-62.

- [13]. **Jahn I, Diez G, Goetz J.** Apport de l'électrophorèse capillaire et du dosage des chaines légères libres dans l'exploration des imunoglobulines: le point

de vue de l'immunologiste. Immuno-analyse et biologie spécialisée **2008**;
23: 231- 239.

[14]. **Maréchal V.** Electrophorèse capillaire. Encyclopédie Médico-chirurgicale,
Biologie clinique, Elsevier Masson SAS, **2007**, 90-60-0082.

[15]. **Jollif CR, Blessum CR.** Comparison of serum protein electrophoresis by
agarose gel and capillary zone electrophoresis in a clinical setting.
Electrophoresis **1997**, 18 (10): 1781-1784.

[16]. **Tance Y.** Un pic transitoire sur l'électrophorèse des protéides sériques.
Revue de médecine interne 30 (**2009**) 436-437.

[17]. **Luisa Ferrer M, Duchowicz R, Carrasco B, José Garcia de le Torre, Ulises Acuna A.** The conformation of serum albumin in solution : a
combined phosphorence depolarization-hydrodynamic modeling study,
Biophys J. 80 (**2001**) 2422-2430.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000634950176211X>.

[18]. **Brownlee M.** The pathological implications of protein glycation. Clin
Invest Med. **1995** Aug; 18(4):275-81.

[19]. <http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/glycosylation-glycation/glycosylation-glycation.html>.

- [20]. **Baynes J, Watkins N, Fisher C, Hull C, Patrick J, Ahmed M, et al.** The Amadori product on protein: structure and reactions. *Prog Clin Biol Res.* **1989**; 304:43-67.
- [21]. **Garcia de Arribaa S, Krügela U, Regenthale R, Vissiennond Z, Verdaguera E, Lewerenzd A, et al.** Carbonyl stress and NMDA receptor activation contribute to methylglyoxal neurotoxicity. *Free Radical Biology and Medicine* Volume 40, Issue 5, 1 March **2006**, Pages 779–790.
- [22]. **Stolzing A, Widmer R, Jung T, Voss P, Grune T.** Degradation of glycated bovine serum albumin in microglial cells. *Free Radic Biol Med.* **2006** Mar 15;40(6):1017-27. Epub **2005** Nov 17.
- [23]. **Keaney Jr JF, Vita JA, Loscalzo J, Simon DI, Stamler JS, Jaraki O, et al.** NO forms an adduct with serum albumin that has endothelium-derived relaxing factor-like properties. *J Clin Invest.* Apr **1993**; 91(4): 1582–1589. doi: 10.1172/JCI116364.
- [24]. **Friguet B.** Oxidized protein degradation and repair in ageing and oxidative stress. *FEBS Letters* Volume 580, Issue 12, 22 May **2006**, Pages 2910–2916.
- [25]. **Bruschib M, Candianoa G, Santuccib L, Marco Ghiggeria G.** Oxidized

albumin. The long way of a protein of uncertain function. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, Volume 1830, Issue 12, December **2013**, Pages 5473–5479.

[26]. **Era S, Kazuo K, Imaia H, Nakamura K, Hayashia T, Masaru S.**

Age-related change in redox state of human serum albumin. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology*, Volume 1247, Issue 1, 22 February **1995**, Pages 12–16.

[27]. **Beckman KB, Ames BN.** The free radical theory of aging matures, *Physiol. Rev.*, 78 (**1998**), pp. 547–581.

[28]. **Berlett BS, Stadtman ER.** Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress, *J. Biol. Chem.*, 272 (**1997**), pp. 20313–20316.

[29]. **De Chateau M, Björck L.** Protein PAB, a Mosaic Albumin-binding Bacterial Protein Representing the First Contemporary Example of Module Shuffling, *Journal of biological chemistry*, Vol. 269, No. 16, Issue of April 22, pp, 12147-12151, shuffling.

[30]. **Björck L, Kronvall G.** Purification and some properties of streptococcal protein G, a novel IgG-binding reagent. *J Immunol.* **1984** Aug; 133(2):969-74.

- [31]. **Barnett JP, Blindauer CA, Kassar O, Khazaipoul S, Martin EM, Sadler PJ, et al.** Allosteric modulation of zinc speciation by fatty acids. *Biochimica et Biophysica Acta* 1830 (2013) 3532–3541.
- [32]. **Kragh-Hansen U.** Molecular and practical aspects of the enzymatic properties of human serum albumin and of albumin–ligand complexes. *Biochimica and Biophysica Acta* 1830 (2013) 5535–5544.
- [33]. **Ascenzi P, Fasano M.** Allostery in a monomeric protein: The case of human serum albumin.
- [34]. **Kragh-Hansen U, Tuan V, Chuang G, Otagiri M.** Practical Aspects of the Ligand-Binding and Enzymatic Properties of Human Serum Albumin. *Biol. Pharm. Bull.* 25(6) 695-704 (2002).
- [35]. **Linck C, Keller H, Spengler GA, Riva G.** Is there such a thing as hyperalbuminemia ? *Schweiz Med Wochenschr* 1970 ; 100 : 2056-64.
- [36]. **Bach-Ngohou K, Schmitt S, Le Carrer D, Masson D, Denis M.** Les dysalbuminémies. *Ann Biol Clin* 2005 ; 63(2) : 127-34.
- [37]. **Galliano M, Campagnoli M, Rossi A.** Molecular diagnosis of analbuminemia : a novel mutation identified in two amerindian and two turkish families. *Clin Chem* 2002 ; 48 : 844-9.

- [38]. **Campagnoli M, Rossi A, Palmqvist L.** A novel splicing mutation causes an undescribed type of analbuminemia. *Biochim Biophys Acta* **2002** ; 1586 : 43-9.
- [39]. **Maugeais C, Brashi S, Ouguerram K.** 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.
- [40]. **Tarnoky A.** Genetic and Drug induced variation in serum albumin. *Advances in clinical chemistry*, vol 21.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065242308600876>.
- [41]. **Minchiotti L.** A nucleotide insertion and frameshift cause albumin Kénitra, an extended and O-glycosylated mutant of human serum albumin with two additional disulfide bridges, *FEBS* **2001**
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1432-1033.2001.01899.x/abstract>.
- [42]. **Keidar S, Hornstein L, Brook JG.** Bisalbuminaemia in pancreatic ascites; *Postgraduate medical journal* (**1986**) 62, 43-44.
- [43]. **Brennan SO, George PM.** Three truncated forms of serum albumin associated with pancreatic pseudocyst. *BBA* 1481(**2000**) 337-343.

- [44]. **Desrame J, Delacour H, Béchade D, Adem C, Raynaud JJ, Lecoules S.** Fistule pancréatico_péritonéale avec bisalbuminémie. Presse Me **2005** ; 34 :223-6.
- [45]. **Delbove A.** Epanchement pleural séro hématique atypique chez une atiente alcoolo-tabagique : à propos de un cas.
- [46]. **Bertucci C.** Binding properties of human albumin modified by covalent binding of penicillin. BBA 1544 (**2001**) 386-392.
- [47]. **Galliano M, Kragh-Hansen U, Tarnoky AL, Chapman JC, Campagnoli M, Minchiotti L.** Genetic variants showing apparent hot-spots in the human serum albumin gene, Clinica Chimica Acta, Volume 289, Issues 1–2, November **1999**, Pages 45-55.
- [48]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898199001667>.
- [49]. **Iwao Y.** Altered chain lenght and glycosylation alter the pharmacokinetics of human serum albumin. Biochim. Biophy Acta 1794 (**2009**).
- [50]. **Kragh-Hansen U.** Effect of genetic variation on the thermal stability of human serum albumin Biochim Biophy Acta 1747(**2005**).
- [51]. **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.

- [52]. **Minchiotti L, Galliano M, Kragh-Hansen U, Peters Jr T.** Mutations and polymorphisms of the gene of the major human blood protein, serum albumin, *Hum. Mutat.* 29 (2008) 1007–1016.
- [53]. **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.
- [54]. **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.
- [55]. **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.
- [56]. **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.

- [57]. **Ejaz AA, Krishna M, Wasiluk A, Knight JD.** Bisalbuminemia in chronic kidney disease, Clin. Exp. Nephrol. 8 (2004) 270–273.
- [58]. **Ahmad J, Khan AS, Siddiqui MA, Tewari SG, Khan RU.** Bisalbuminemia in nephrotic syndrome (a case report), Jpn. J. Med. 23 (1984) 45–47.
- [59]. **Hoang MP, Baskin LB, Wians Jr FH.** Bisalbuminuria in an adult with bisalbuminemia and nephrotic syndrome, Clin. Chim. Acta 284 (1999) 101–107.
- [60]. **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.
- [61]. **Mitzner.** Extracorporeal liver support-albumin dialysis with the Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS), Ann.Hepatol. 10 (Suppl. 1) (2011) S21–S28.
- [62]. **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.

- [63]. **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.
- [64]. **Galliano M, Minchiotti L, Iadarola M, Stoppini M, Giagnoni P, Watkins S, et al.** Protein and DNA sequence analysis of a “private” genetic variant: albumin Ortonovo (Glu-505 → Lys), *Biochim. Biophys. Acta* 1225 (1993) 27–32.
- [65]. **Musante L, Candiano G, Petretto A, Bruschi M, Dimasi N, Caridi G, et al.** Active focal segmental glomerulosclerosis is associated with massive oxidation of plasma albumin, *J. Am. Soc. Nephrol.* 18 (2007) 799–810.
- [66]. **Bruschi M, Musante L, Ghiggeri G, Rialdi G, Candiano G.** Comparative study of thermal stability of healthy and focal segmental glomerulosclerosis plasma albumin, *J. Therm. Anal. Calorim.* 87 (2007) 27–31.
- [67]. **Bruschi M, Musante L, Candiano G, Santucci L, Zennaro C, Carraro M, et al.** Transitions of serum albumin in patients with glomerulosclerosis “in vivo” characterization by electrophoretic titration curves, *Electrophoresis* 27 (2006) 2960–2969.

- [68]. **Capeillere-Blandin C, Gausson V, Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V.** Biochemical and spectrophotometric significance of advanced oxidized protein products, *Biochim. Biophys. Acta* 1689 (2004) 91–102.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.

والله على ما أقول شهيد .

**ازدواجية الألبومين الدموي: حول 5 حالات تمت دراستها
بمختبر الكيمياء الحيوية وعلم السموم
للمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة: إليزابيث أونيبكاشي أوكواني

المزودة في 02 أكتوبر 1985 بلاكوس (نيجيريا)

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: ازدواجية الألبومين الدموي – الرحلان الكهربائي – الألبومين الدموي –
متلازمة الكلي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرفة

أعضاء

السيد: العياشي الشبراوي

أستاذ في الكيمياء الحيوية والكيمياء

السيدة: الزهرة أوزيف

أستاذة في الكيمياء الحيوية والكيمياء

السيدة: نوال الشرقاوي

أستاذة في الصيدلة الغالينية

السيد: منصف رابحي

أستاذ في الطب الباطني

السيد: عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية والكيمياء

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم