

1. L'ALBUMINE ET SES FONCTIONS

1.1. LA STRUCTURE DE L'ALBUMINE CHEZ LES MAMMIFERES

L'albumine est une molécule de petite taille par rapport aux autres protéines du plasma. Elle est constituée d'une simple chaîne polypeptidique de 608 acides aminés chez le chien, et de 585 acides aminés chez l'Homme.

Elle est principalement formée d'hélices α et de ponts disulfures. Sa conformation est la même chez l'ensemble des mammifères. L'unité architecturale, appelée sous-domaine, est formé de trois hélices α parallèles les unes aux autres. Deux sous-domaines se font face de manière anti-parallèle pour former un domaine. Un domaine peut être considéré comme un cylindre de six chaînes polypeptidiques parallèles, dont le cœur est hydrophobe et l'extérieur polarisé. L'ensemble de trois domaines constitue la molécule d'albumine (DOWEIKO et NOMPLEGGI, 1991, *figure 1*).

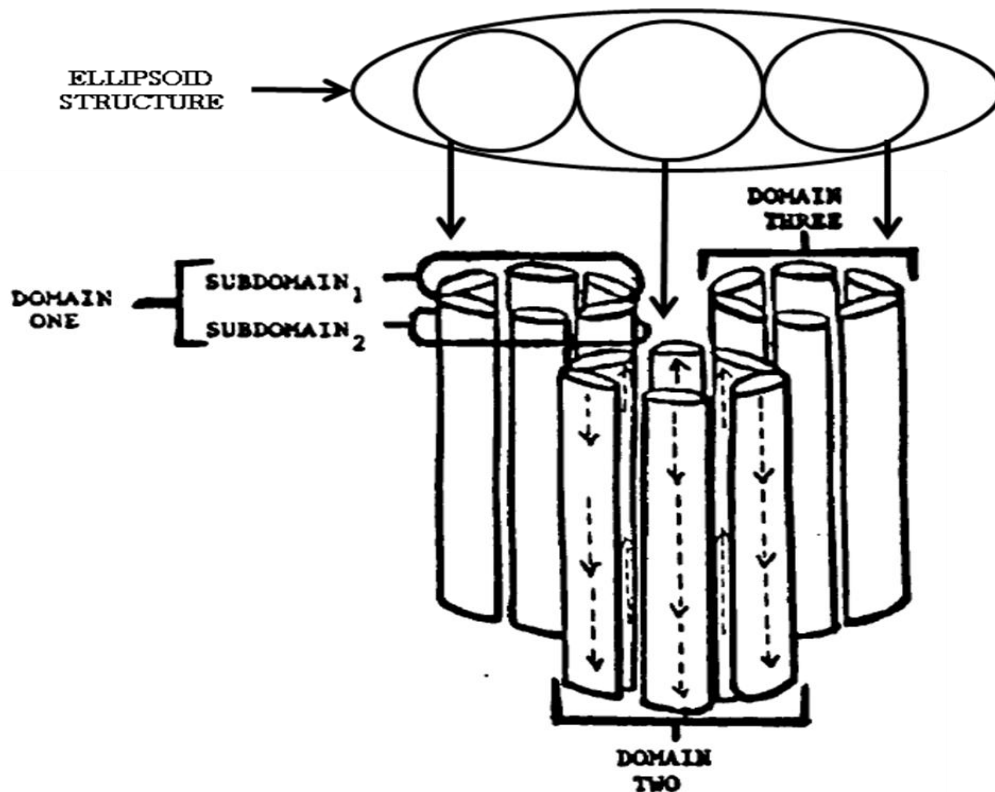
Sa structure tridimensionnelle ainsi que la répartition de ses charges lui confère une bonne fonction de ligand. Deux sites permettent la fixation de nombreux composés (voir 1.3.2.1) : le site I et le site II. Le site I est placé au niveau du sous-domaine IIa, et le site II forme une poche hydrophobe dans le sous-domaine IIIa (PETERS, 1996).

C'est une molécule flexible, qui peut changer de conformation lors de variations du milieu (comme du pH, de la température), ou lors de la fixation d'un composé. La présence de proline entre les sous-domaines permet leur translation les uns par aux autres. La fixation d'un ligand entraîne ainsi un changement d'orientation des sous-domaines, découvrant ou masquant d'autres potentiels sites de fixations.

En solution l'albumine adopte une forme ellipsoïdale, à l'origine de sa faible viscosité.

La *figure 1* fournit un schéma de la structure de l'albumine.

Figure 1 : Structure de l'albumine chez les mammifères, DOWEIKO et NOMPLEGGI (1991)



L'albumine est formée de trois domaines, eux-mêmes composés de trois sous-domaines. Chaque sous-domaine contient six hélices α . L'ensemble prend une forme ellipsoïdale en solution, lui conférant sa faible viscosité.

1.2. LE METABOLISME DE L'ALBUMINE

1.2.1. La synthèse de l'albumine

1.2.1.1. Une synthèse exclusivement hépatique

La synthèse de l'albumine se fait exclusivement dans le foie. Chez l'Homme ce dernier contient environ 750 mg d'albumine nouvellement synthétisées, et en produit jusqu'à 25g par jour. Cette synthèse représente 50% de l'énergie employée pour sa fonction

anabolique, mais seulement 10% du total des protéines synthétisées (DOWEIKO et NOMPLEGGI, 1991).

1.2.1.2. Le mécanisme de synthèse

Le mécanisme de synthèse est commun à toutes les protéines chez les eucaryotes. Au niveau du noyau la séquence d'ARN est transcrite en une séquence équivalente d'ARNm. C'est cette dernière qui est traduite dans le cytosol au niveau des ribosomes. Des ARNt y apportent les acides aminés et les disposent dans l'ordre défini par le message, où chaque triplet de nucléotides de l'ARNm correspond à un acide-aminé précis.

Les molécules d'albumine synthétisées au niveau des ribosomes fixés au réticulum endoplasmique sont destinées à être exportées. Initialement sous la forme de préproprotéine au niveau du ribosome, elles perdent leur peptide signal lors de leur passage dans les citernes du réticulum. Elles perdent également un hexapeptide au niveau de leur extrémité N-terminale avant d'être excrétée par l'hépatocyte.

Les molécules d'albumine synthétisées au niveau des ribosomes libres dans le cytosol sont directement utilisées par l'hépatocyte.

1.2.1.3. La régulation de la synthèse

En culture, les hépatocytes synthétisent les protéines plasmatiques à un niveau basal, excepté pour l'albumine. Ce constat montre que la synthèse de l'albumine possède une régulation plus complexe et qui lui est propre (voir *tableau 1* p22 récapitulant les différents facteurs de régulation).

- Une régulation par la pression oncotique environnante

Dans des conditions hormonales et nutritionnelles normales, le facteur de régulation principal de la synthèse d'albumine est la pression oncotique environnant l'hépatocyte. Il semblerait en effet que la synthèse ne soit pas dépendante de la concentration plasmatique en albumine, mais de la pression oncotique proche du site de production. Cette régulation serait permise par la présence d'osmorécepteurs situés dans le milieu interstitiel des hépatocytes (TULLIS, 1977).

- **Une régulation par l'apport nutritionnel**

RUOT B *et al.* (2002) ont mesuré la radioactivité des précurseurs de synthèse (ARN de transfert ou ARNt) et des produits de synthèse (molécules d'albumine) chez des rats soumis à une infection. Un lot de rats était mis à la diète et un autre lot était nourri normalement. Ils ont démontré que :

- le taux de produits de synthèse diminue dans les deux lots à J+1, mais la diminution est significativement plus importante pour le lot de souris sous-alimentées. A J+6 et J+10, les diminutions en albumine ne sont plus significativement différentes dans les deux lots,
- le taux d'ARNt diminue également dans les deux lots. Par ailleurs les taux ne sont pas significativement différents à J+1, mais le deviennent à J+6 et J+10.

L'apport nutritionnel joue ainsi un rôle dans la régulation de la synthèse en albumine, et de manière plus importante que pour les autres protéines plasmatiques. Ce rôle majeur fait de l'albumine un marqueur d'intérêt de dénutrition. C'est la désagrégation des polysomes (ensemble de ribosomes reliés entre eux par un ARNm) lors de dénutrition qui est à l'origine d'une diminution de traduction.

L'étude montre également que la synthèse d'albumine lors d'un état de dénutrition évolue avec le temps. Des adaptations permettent un maintien puis une reprise rapide de la synthèse en cas de réalimentation. Les acides aminés nécessaires à la synthèse sont en effet majoritairement fournis par la dégradation de protéines hépatiques, et non par la dégradation de protéines musculaires comme pour les autres protéines d'origine hépatique. La désagrégation des polysomes est par ailleurs réversible en quelques minutes après un apport en acides aminés. Cet ensemble de mesures va permettre une reprise très rapide du mécanisme de synthèse après la résolution du problème de dénutrition. Cette capacité est unique à l'albumine. Cependant lorsque l'état de dénutrition se prolonge, le taux d'ARNm va diminuer peu à peu, et ce phénomène ne sera pas facilement réversible à long terme.

Un état de dénutrition est à l'origine d'un manque aussi bien en énergie qu'en acides aminés (voir 3.1.1.). Les acides aminés sont nécessaires à la formation de la chaîne polypeptidique, mais deux d'entre eux jouent également un rôle dans le mécanisme de synthèse lui-même. Le tryptophane semble intervenir dans l'activation de l'ARN ribosomique (constituant principal du ribosome) et de l'ARNm polymérase. ORATZ *et al.* ont également montré en 1983 que lorsque le cycle de l'urée augmentait, la synthèse en albumine augmentait. Au contraire lorsque le cycle de l'urée diminuait, il en était de même pour la synthèse en albumine. C'est l'ornithine, produit du cycle de l'urée, qui est responsable de ce phénomène. Il intervient lui dans le phénomène d'agrégation des polysomes.

L'énergie est également un facteur de régulation. Il a été démontré chez des souris sous alimentées qu'un repas seul en glucose et sans acides aminés permettait une réagrégation des polysomes. L'énergie semble d'ailleurs être le paramètre le plus déterminant dans l'agrégation des polysomes chez des sujets sains.

- **Une régulation par les cytokines**

L'étude de RUOT *et al.* (2002) décrite dans le paragraphe précédent montre également l'influence d'une inflammation sur la synthèse en albumine. L'IL2 et le TNF- α entraînent une diminution de la concentration d'ARNm, et donc de la transcription du gène codant pour l'albumine. On estime que l'albuminémie serait abaissée de l'ordre de 20 % en cas de syndrome inflammatoire important récent, et de 40 % lorsque l'inflammation devient chronique (ANAES, 2003).

- **Une régulation hormonale**

Le milieu hormonal détermine la synthèse en albumine. L'insuline, le cortisol, les hormones thyroïdiennes, les hormones sexuelles et l'hormone de croissance interviennent, et leur rôle est additif.

Les individus diabétiques ont une concentration en albumine diminuée, qui augmente après une injection d'insuline. L'insuline intervient donc dans la synthèse. LLOYD *et al.* (1987) ont montré par une culture d'hépatocytes de rats que l'insuline stimulait la transcription des gènes de l'albumine.

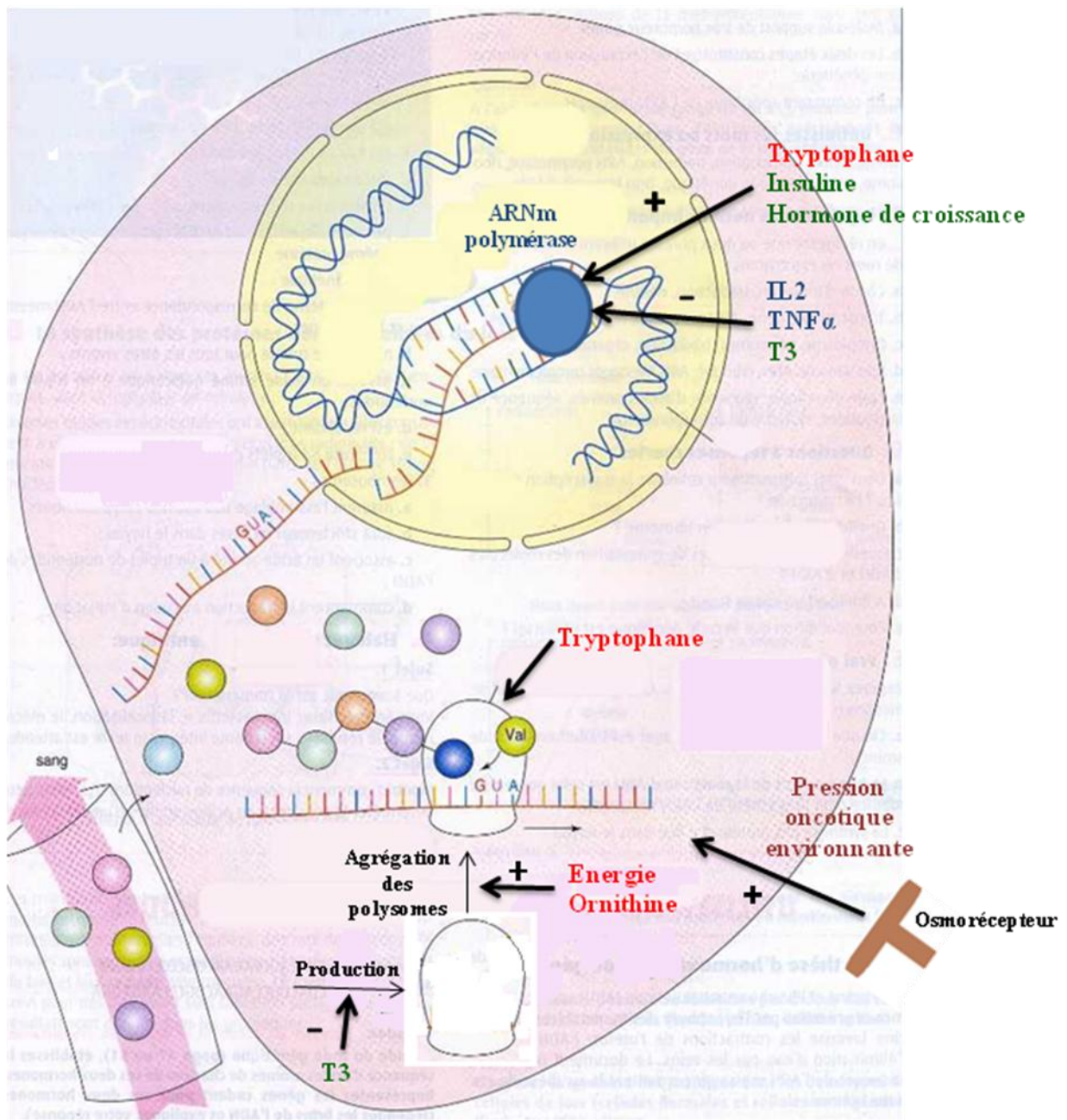
Il existe une corrélation entre les hormones thyroïdiennes et la synthèse/dégradation de l'albumine. La concentration en albumine est inversement proportionnelle à la concentration plasmatique en T3. Ces hormones interviendraient majoritairement dans la production de ribosomes et dans le contrôle de l'ARN (DOWEIKO et NOMPLEGGI, 1991).

Les corticostéroïdes ont un rôle complexe. Ils augmenteraient la synthèse en permettant la fixation des ribosomes au réticulum endoplasmique. Ces effets ont été démontrés *in vitro*, mais *in vivo* les mécanismes sont plus complexes, puisque les stéroïdes entraînent aussi la dégradation de l'albumine (NICHOLSON *et al.*, 2000).

Enfin l'hormone de croissance stimule la transcription en ARNm (NICHOLSON *et al.*, 2000).

L'ensemble des différents facteurs de régulation de la synthèse en albumine sont résumés dans la **figure 2**.

Figure 2 : Facteurs de régulation de la synthèse de l'albumine



Il existe quatre principaux volets dans la régulation de la synthèse de l'albumine : une régulation par la pression oncotique environnante, par l'apport nutritionnel, par les cytokines et par les hormones.

1.2.2. La dégradation de l'albumine

Chez les carnivores domestiques, la demi-vie de l'albumine est de 7 jours. Sa dégradation est importante, notamment par rapport aux autres protéines plasmatiques. Elle représente par exemple chez l'Homme 4% du taux total en albumine par jour. Elle est cependant compensée par sa haute concentration plasmatique.

Le catabolisme de l'albumine a lieu dans la plupart des organes. YEDGAR *et al.* (1983) ont montré chez le lapin que 40 à 60% de la dégradation était d'origine musculaire et dermatologique, moins de 15% était d'origine hépatique, environ 10% était d'origine rénale, et que 10% était d'origine intestinale.

Des études ont montré que dans des situations où le passage de l'albumine à travers les réseaux capillaires était important, on observait une augmentation de son catabolisme. Les cellules endothéliales semblent être responsables de la dégradation de l'albumine (NICHOLSON *et al.*, 2000).

La dégradation d'une protéine se fait essentiellement par le système lysosomal : les cathepsines (protéases actives en milieu acide) sont localisées dans les vésicules lysosomales qui incorporent par endocytose les protéines à dégrader. Pour l'albumine c'est le système lysosomal des cellules endothéliales qui entre en jeu. Ceci implique la présence de récepteurs membranaires à l'albumine. Ce sont les molécules gp18 et gp30 qui ont la capacité de fixer l'albumine altérée ou modifiée par la fixation d'un ligand (NICHOLSON *et al.*, 2000).

La fixation d'un ligand à l'albumine entraîne sa dégradation, l'albumine se fixant à gp18 et gp30. Cependant certains composés semblent à l'inverse protéger l'albumine de sa dégradation. Par exemple la fixation d'acides gras à longue chaîne (LCFA) diminue le catabolisme.

1.2.3. Le métabolisme de l'albumine chez un sujet sain

L'albuminémie est fonction du taux de synthèse et de dégradation de l'albumine, mais aussi de sa distribution entre le milieu intra-vasculaire et extra-vasculaire. Chez l'Homme le milieu intra-vasculaire contient environ 40% de l'albumine totale, et le milieu extra-vasculaire environ 60%.

Le milieu extra-vasculaire est formé de deux compartiments. Le premier est composé des tissus à capillaires sanguins discontinus : fenestrés (villosités de l'intestin grêle, glomérules rénaux, glandes endocrines) ou sinusoides (foie, rate, os). Il a le temps de distribution de l'albumine le plus rapide. Le deuxième compartiment est composé des tissus à capillaires continus (muscles lisses et squelettiques, peau). La distribution de l'albumine y est plus longue.

La part de chaque organe est décrite dans le *tableau 1* ci-dessous (NICHOLSON *et al.*, 2000).

Tableau 1 : Distribution de l'albumine dans les différents organes extra-vasculaires, NICHOLSON *et al.* (2000)

<u>Organe</u>	<u>Fraction de l'albumine extra-vasculaire totale</u>
Peau	41%
Muscle	40%
Intestins	7%
Foie	3%
Tissu sous-cutané...	9%

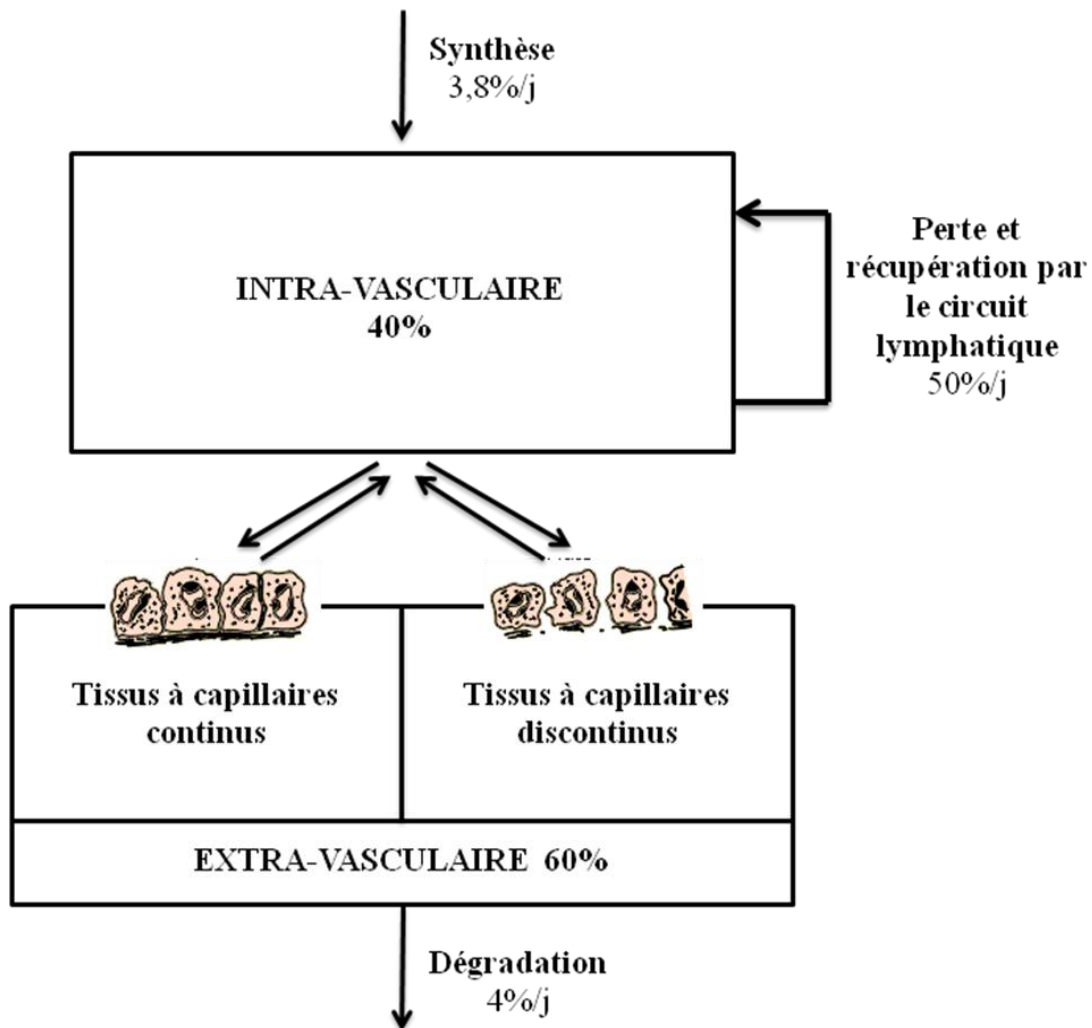
Il existe ainsi trois compartiments pharmaco-cinétiques pour la distribution de l'albumine : le compartiment intra-vasculaire et les deux compartiments extra-vasculaires.

L'équilibration de l'albumine entre le secteur intra et extra-vasculaire est complexe. Dans les tissus à capillaires discontinus, l'albumine diffuse à travers les lacunes entre les cellules endothéliales. Le passage va suivre ici la loi de Starling capillaire : le passage est fonction de la perméabilité capillaire et de l'équilibre oncotique et hydrostatique de part et d'autre du lit capillaire.

Dans les tissus à capillaires continus, le passage de l'albumine est permis par un mécanisme d'endocytose-exocytose des cellules endothéliales. Il est donc cette-fois ci indépendant de l'équilibre hydro-électrique. Cette indépendance permet une stabilité de la concentration extra-vasculaire en albumine, mobilisable dans le plasma seulement lorsqu'il y en a besoin. Mais elle fait également de l'albumine la cause majeure d'œdème (ROTHSCHILD *et al.*, 1979).

La *figure 3* résume la distribution de l'albumine.

Figure 3 : Métabolisme et distribution de l'albumine dans l'organisme



L'albumine est contenue dans trois compartiments : le compartiment intra-vasculaire, le compartiment extra-vasculaire comportant les tissus à capillaires sanguins continus, et le compartiment extra-vasculaire comportant les tissus à capillaires sanguins discontinus. Le métabolisme de l'albumine est un équilibre entre sa synthèse, sa dégradation et sa répartition dans ces trois compartiments. Données issues d'études en médecine humaine.

1.2.4. Le métabolisme de l'albumine lors d'un état critique (choc, sepsis, stress chirurgical...)

Un état critique altère la répartition de l'albumine dans les compartiments intra et extra vasculaires, ainsi que sa synthèse et sa dégradation. La concentration diminue très rapidement dès le début d'un état de choc, et ne revient pas facilement à son niveau basal par la suite. Il semblerait donc intéressant d'utiliser de l'albumine exogène pour palier à une hypoalbuminémie naissante lors d'un état de choc. Mais l'utilisation de l'albumine exogène est d'aujourd'hui controversée.

L'altération dans la répartition est principalement due à une fuite protéique par les capillaires. Un sepsis ou un stress chirurgical majeur est à l'origine de la dénaturation de la barrière capillaire entraînant le passage de protéines, de cellules inflammatoires et d'un volume important de fluide dans l'interstitium. Le passage d'albumine peut être multiplié jusqu'à trois en cas de choc septique (FLECK *et al.*, 1985).

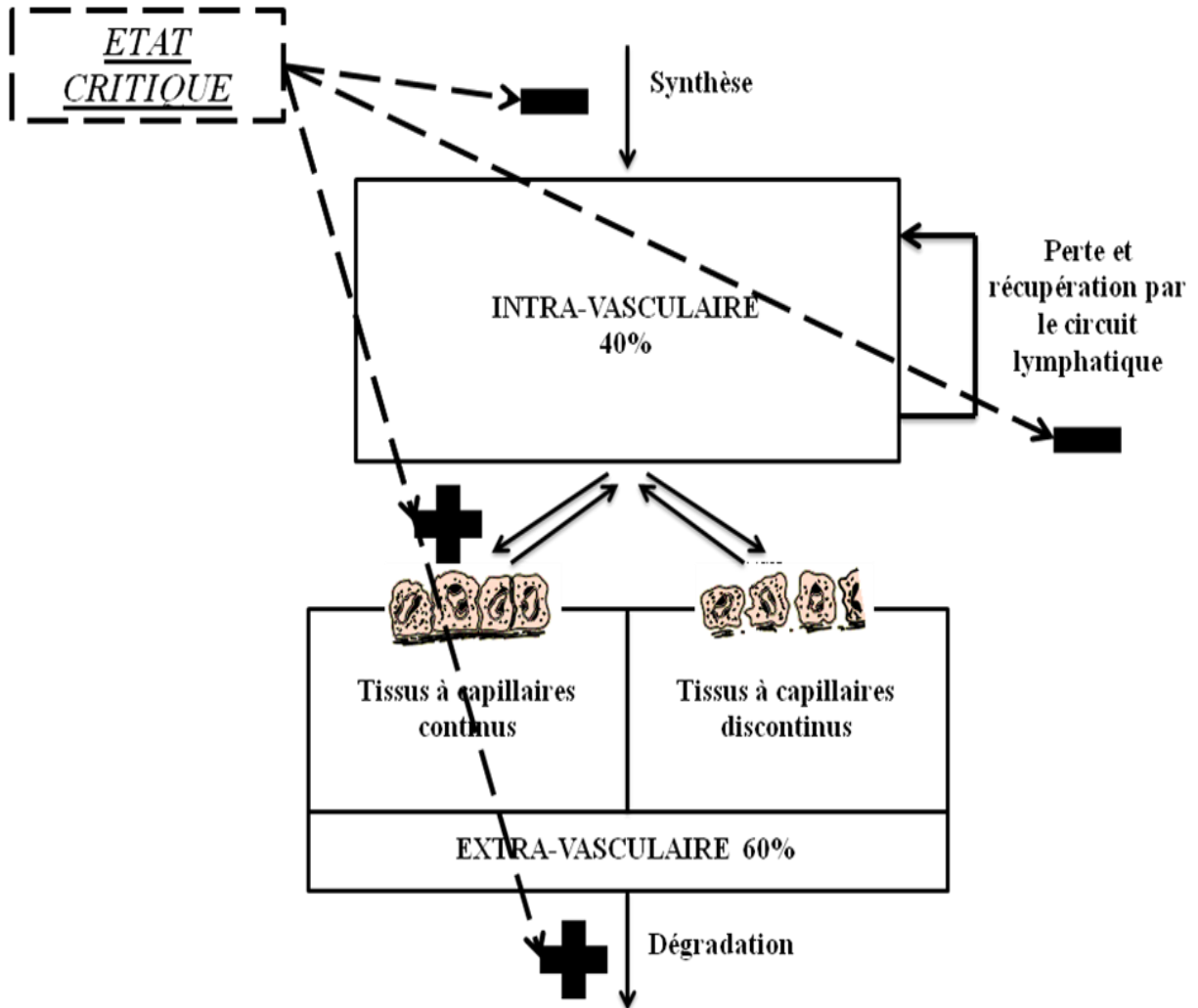
On pourrait penser que l'augmentation du passage de l'albumine à travers les capillaires favoriserait le transport lymphatique et donc le retour dans le réseau intra-vasculaire. HOYE *et al.* (1972) ont néanmoins montré que lors de chirurgies, la circulation lymphatique était diminuée ainsi que la concentration lymphatique en albumine. Le taux total d'albumine échangeable était également diminué de 30%. Il semble en effet que l'albumine soit stockée dans des compartiments où les échanges avec le réseau sanguin sont impossibles, comme les plaies, les intestins et le milieu extra-abdominal (NICHOLSON *et al.*, 2000).

La synthèse d'albumine est également diminuée lors d'un état critique, au profit de la production d'autres protéines par le foie, telles que la protéine C réactive (CRP). Il a été également vu qu'IL-6 et TNF- α présentes lors d'inflammation entraîne la diminution de la transcription de l'albumine (voir 1.2.1.3.).

De même, le catabolisme de l'albumine est modifié. La vascularisation de nombreux tissus augmente lors d'état critique. Or ce sont les cellules endothéliales qui dégradent l'albumine (voir 1.2.2.). La dégradation est ainsi augmentée.

L'impact d'un état critique sur le métabolisme de l'albumine est résumé dans la **figure 4.**

Figure 4 : Modifications du métabolisme de l'albumine lors d'un état critique



Un état critique est à l'origine : d'une diminution de synthèse, d'une diminution du retour dans le compartiment intra-vasculaire par récupération dans le circuit lymphatique, ainsi que d'une fuite protéique par les capillaires et d'une augmentation du catabolisme.