

1.3. LES DIFFERENTES CAUSES D'HYPOALBUMINEMIE

L'albuminémie résulte d'un métabolisme dont les facteurs de régulation sont complexes et nombreux. L'ensemble des maladies altérant ces facteurs de régulation vont être à l'origine d'une modification de la valeur sérique, évoluant le plus souvent vers une hypoalbuminémie.

Les différentes affections provoquant une hypoalbuminémie peuvent être regroupées en trois causes majeures : une diminution d'apport ou de synthèse, une augmentation des pertes, ou un mécanisme compensatoire.

1.3.1. La diminution d'apport ou de synthèse

- Une diminution de la synthèse par insuffisance hépatique

La synthèse de l'albumine a lieu exclusivement dans le foie. Une insuffisance hépatique entraîne une diminution de cette synthèse, et à terme une hypoalbuminémie. Ce sont les atteintes parenchymateuses et vasculaires qui modifient la fonction hépatique. On peut trouver des atteintes tumorales (primaires ou secondaires), des hépatites, une cirrhose, des surcharges ou un shunt-portosystémique chez les jeunes individus.

- Une diminution de l'apport par malassimilation

Un apport insuffisant en acides-aminés est également responsable d'un manque de synthèse. Ce manque peut-être soit d'origine intestinale avec un syndrome de malassimilation, soit d'origine nutritionnelle.

Un trouble dans l'assimilation d'un aliment est généralement considéré de deux manières : soit comme une maldigestion, soit comme une malabsorption. En réalité cette classification est mal adaptée, car le mécanisme d'absorption (passage de nutriment à travers la paroi intestinale) est une phase de la digestion. On préfère parler de syndrome de malabsorption comme d'un défaut dans le mécanisme d'absorption d'un nutriment, mais en prenant compte la physiopathologie de toutes les phases de la digestion, en allant de la phase luminale jusqu'à la phase de transport (HALL et GERMAN, 2005). Les différentes causes de malabsorption sont résumées dans le *tableau 2*.

Tableau 2 : Physiopathologie du syndrome de malabsorption, HALL et GERMAN (2005)

<u>Mécanisme altéré</u>	<u>Exemples de pathologie</u>
Phase luminale	
<i>Transit</i>	
Accélération du transit	Hyperthyroïdisme
<i>Hydrolyse</i>	
Inactivation enzymatique	Hypersécrétion gastrique
Manque d'enzymes pancréatiques	Insuffisance pancréatique exocrine (IPE)
<i>Digestion des lipides</i>	
Diminution de l'excrétion biliaire	Obstruction biliaire
Augmentation de la perte en bile	Affection iléale
Altération de la bile	Surinfection bactérienne
Trouble de la libération de CCK et sécrétine	Trouble de la sécrétion pancréatique due à une affection sévère de l'intestin grêle
<i>Absorption de la cobalamine</i>	
Altération du facteur intrinsèque	IPE
Compétition avec la cobalamine	Surinfection bactérienne
Phase d'absorption de la muqueuse intestinale	
<i>Altération des enzymes de la bordure en brosse</i>	
Congénitale	Trehalase (chats)
Acquise	Insuffisance relative en lactase
<i>Altération du transport protéique de la bordure en brosse</i>	
Congénitale	Récepteur du facteur intrinsèque
Acquise	Secondaire à une affection de l'intestin grêle
<i>Altération des entérocytes</i>	
Réduction de leur surface	Atrophie des villosités
Immaturité des entérocytes	Augmentation du turn-over des entérocytes
Inflammation des muqueuses	Inflammation intestinale
Phase de transport	
<i>Obstruction lymphatique</i>	
Primaire	Lymphangiectasie
Secondaire	Obstruction par tumeur ou processus inflammatoire
<i>Altération vasculaire</i>	
Vascularite	Infection à médiation immune
Hypertension portale	Affection hépatique, insuffisance cardiaque droite, tamponnade

Le syndrome de malabsorption résulte d'un trouble dans une ou plusieurs phases de la digestion : la phase luminale, la phase d'absorption par la muqueuse intestinale et la phase de transport jusqu'aux cellules.

- **Une diminution de l'apport par dénutrition**

Un état de dénutrition a un impact direct sur le taux d'albumine. Sa grande sensibilité aux facteurs nutritionnels fait d'elle un des marqueurs de dénutrition les plus caractéristiques. Elle a en plus de nombreuses caractéristiques nécessaires pour être un marqueur de choix : sa concentration plasmatique reflète sa synthèse hépatique, elle est quantitativement la protéine sérique la plus importante, et sa valeur pronostic est très fiable. Cette capacité de marqueur de dénutrition n'est bien sûr valable qu'en absence de toutes les autres causes d'hypoalbuminémie décrites dans ce chapitre (voir 3.1.1).

La dénutrition est une conséquence d'apports ou de stocks énergétiques insuffisants pour répondre aux besoins métaboliques de l'organisme. Elle peut-être due à un apport alimentaire inapproprié ou insuffisant, mais aussi à une augmentation des besoins métaboliques (maladie, stress), ou à une augmentation des pertes énergétiques. L'atteinte du tube digestif, notamment par une parasitose sévère, peut par exemple également être à l'origine de dénutrition.

1.3.1. L'augmentation des pertes

- **Une augmentation des pertes par une atteinte rénale**

De manière physiologique, l'albumine est en partie éliminée par le rein. Cette élimination se fait essentiellement par filtration glomérulaire. Elle peut être aussi réabsorbée et dégradée par le tubule proximal. Toute lésion rénale provoquant une perte protéidique trop importante peut être à l'origine d'une hypoalbuminémie. Le syndrome associant une protéinurie abondante et une hypoalbuminémie est appelé syndrome néphrotique. Il est principalement dû à une glomérulopathie (amyloïdose, lymphome, lupus systémique...) ou à une insuffisance rénale chronique sévère.

- **Une augmentation des pertes par une atteinte intestinale : l'entéropathie exsudative**

Les entéropathies exsudatives sont caractérisées par une fuite protéique non sélective par la barrière intestinale. Elles font suite à trois types d'atteinte : des lésions inflammatoires des cellules de surface, des érosions ou ulcérations de la muqueuse, ou un défaut de drainage lymphatique. Une classification précise de leur étiologie fait suite dans le **tableau 3**.

Tableau 3 : Physiopathologie des entéropathies exsudatives, HALL et GERMAN (2005)

<u>Atteinte</u>	<u>Exemples d'affections</u>
Lésions de la muqueuse sans ulcération	Gastrite hypertrophique Entérite virale aiguë Entéropathie chronique Parasitoses (Giardia, Ancylostoma)
Lésions érosives et ulcératives de la muqueuse	Gastrite érosive, ulcères multiples Lymphosarcome Colite ulcéreuse Colite pseudo-membraneuse Entérite virale aiguë (Parvovirose)
Défaut de drainage lymphatique	Lymphosarcome Lymphangiectasie Pancréatite chronique Péricardite constrictive Insuffisance cardiaque droite MICI

Les causes d'entéropathies exsudatives peuvent être réparties en trois classes : des lésions intestinales de type inflammatoire sans altération de la muqueuse, des lésions de type ulcéreuse ou érosives, et un défaut de drainage lymphatique.

- **Une augmentation des pertes par des lésions cutanées et des hémorragies externes**

Les lésions cutanées de type brûlure ou abrasion vont entraîner des fuites protéiques, et secondairement une hypoalbuminémie si elles sont trop étendues. Lors de brûlure une libération massive de médiateurs de l'inflammation entraîne une vasodilatation des artérioles de la zone. La conséquence est une augmentation de la perméabilité vasculaire et une fuite d'albumine et d'eau vers le liquide interstitiel.

Des hémorragies externes peuvent également à long terme entraîner une hypoalbuminémie.

1.3.2. Le mécanisme compensatoire

Une hypoalbuminémie peut également être observée au cours de gammopathies monoclonales malignes (myélome multiple, maladie de Waldenström). Du fait de l'hypergammaglobulinémie, un mécanisme de régulation de la pression oncotique tend à faire baisser la concentration d'albumine dans le plasma (BACH-NGOHOU *et al.*, 2005).

Lors d'épanchements cavitaires chroniques, des mécanismes de compensation vont également se mettre en place et entraîner à terme une hypoalbuminémie.

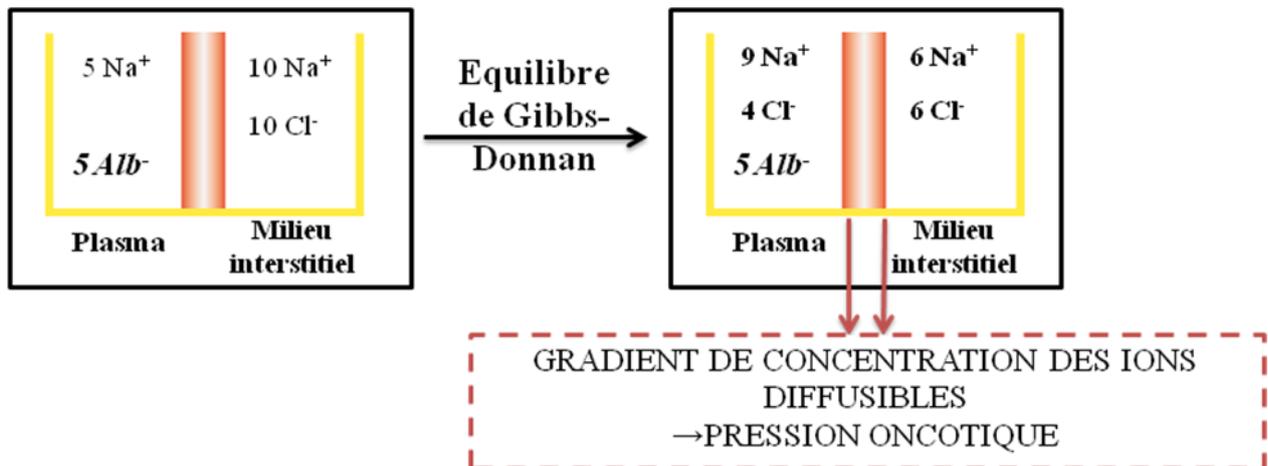
1.4. LES FONCTIONS DE L'ALBUMINE

1.4.1. Les fonctions oncotiques

De part sa masse moléculaire relativement faible et sa concentration élevée, on estime que l'albumine est responsable de plus de 75% de la pression oncotique dans le plasma humain (DOWEIKO et NOMPLEGGI, 1991).

Au niveau des membranes semi-perméables (notamment les capillaires), l'équilibre de Gibbs-Donan est respecté. Il convient d'une électroneutralité dans chaque compartiment, et d'un produit des concentrations des cations et des anions diffusibles égal de part et d'autre de la membrane. La présence dans le plasma de protéines chargées et non diffusibles telles que l'albumine entraîne la migration d'ions diffusibles pour respecter cet équilibre. Il en résulte un gradient de concentration, et donc la formation d'une pression osmotique. C'est cette pression osmotique provoquée par la présence de protéines pour respecter l'équilibre de Gibbs-Donan qui est appelée pression oncotique. La *figure 5* illustre la création d'une pression oncotique.

Figure 5 : Création d'une pression osmotique par les protéines : la pression oncotique

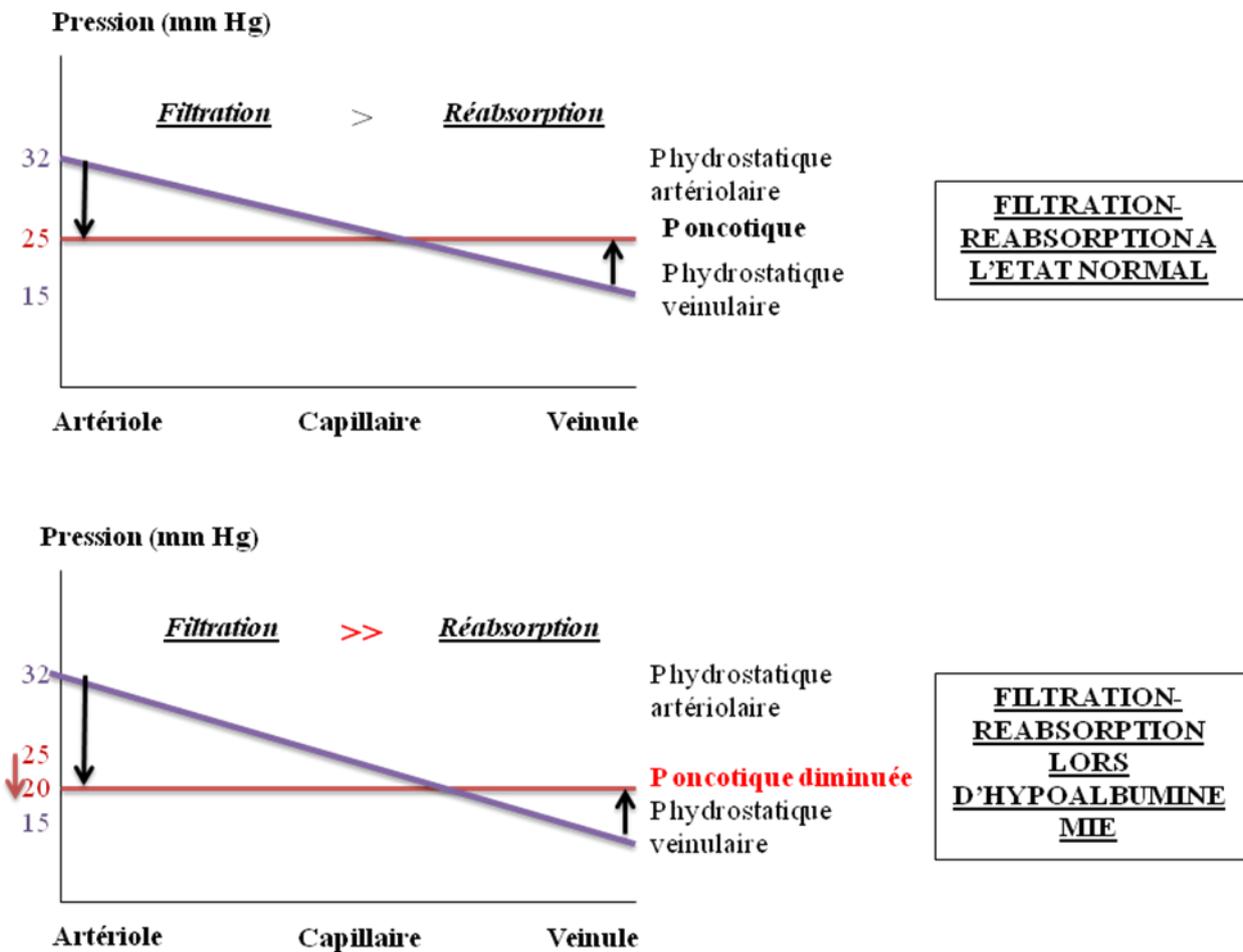


La pression oncotique est la part de pression osmotique due aux protéines, et à plus de 75% à l'albumine. Elle résulte de la formation d'un gradient de concentration des ions diffusibles pour respecter l'équilibre de Gibbs-Donnan de part la présence de protéines dans le plasma, qui sont des protéines chargées et non diffusibles.

L'albumine joue par ce biais un rôle essentiel dans les échanges de fluides entre le secteur intra-vasculaire et le milieu interstitiel. Ces échanges sont régis par la loi de Starling : il existe au niveau des capillaires un mécanisme de filtration-réabsorption, déterminé par les différences de pression hydrostatique et oncotique de part et d'autre de l'endothélium. A l'entrée du capillaire, c'est la différence de pression hydrostatique qui est la plus importante. Elle entraîne une sortie de fluide vers le milieu interstitiel. Au contraire à la sortie du capillaire, la différence de pression oncotique est supérieure et provoque une réabsorption (GILLES *et al.*, 2006).

Lors d'hypoalbuminémie, la pression oncotique plasmatique est diminuée et la filtration devient supérieure à la réabsorption. L'accumulation excessive de liquide dans le milieu interstitiel va constituer un œdème. La **figure 6** illustre la loi de Starling et l'effet d'une hypoalbuminémie.

Figure 6 : Mécanisme de Starling à l'état normal et lors d'hypoalbuminémie



A l'entrée du capillaire, la différence de pression hydrostatique est la plus importante et entraîne une sortie de fluide vers le milieu interstitiel. A la sortie du capillaire c'est la différence de pression oncotique qui est supérieure et provoque une réabsorption. Lors d'hypoalbuminémie, la pression oncotique plasmatique diminue et la filtration augmente. Ce mécanisme est à l'origine d'œdèmes.

1.4.2. Les fonctions non oncotiques

1.4.2.1. Les fonctions de ligand

La structure de l'albumine lui permet de transporter divers composés (voir 1.1). C'est une molécule chargée négativement, on pourrait donc penser qu'elle fixe les molécules chargées positivement. Mais de manière générale l'affinité du composé n'est pas dépendante de sa charge. Les médicaments acides sont plutôt transportés par d'autres protéines plasmatiques, par exemple les α_2 glycoprotéines, et les médicaments basiques plutôt par l'albumine. Il y a des exceptions pour certains médicaments qui peuvent être transportés à la fois par l'albumine et d'autres protéines plasmatiques.

- Fixation de composés d'origine endogène

Les molécules portant la plus grande affinité avec l'albumine sont les anions organiques à caractère hydrophobe. On retrouve les acides gras à longue chaîne, la bilirubine et l'hématine. Les molécules moins hydrophobes et de masse moléculaire plus faible peuvent aussi être transportées, mais avec une affinité moins importante, comme par exemple l'ascorbate ou le tryptophane (NICHOLSON *et al.*, 2000).

L'étude de l'affinité avec le tryptophane a d'ailleurs permis de mettre en évidence l'importance de la chiralité de la molécule transportée. Le L-tryptophane semble en effet être un meilleur ligand que le D-tryptophane (PETERS, 1996).

Pour les cations, seuls les bivalents, comme le calcium ou le magnésium, peuvent être transportés.

D'autres composés endogènes peuvent être transportés, comme les acides biliaires, le zinc, les folates ou l'aquacobalamine.

D'un point de vue hormonal, l'albumine joue un rôle secondaire dans le transport des stéroïdes et des hormones thyroïdiennes. Ces hormones ont des transporteurs spécifiques et ont une faible affinité à l'albumine, mais sa forte concentration plasmatique permet un transport non négligeable.

- Fixation de composés d'origine exogène

L'albumine a la capacité de fixer divers médicaments. SUDLOW *et al.* (1976) les classe en deux groupes selon leur site de fixation : le site I ou le site II (voir 1.1). De

nombreux composés peuvent se fixer au niveau du site I. On peut citer les salicylates, le furosémide, le chlorepropamide ou encore certaines pénicillines. Le site II forme une poche hydrophobe pouvant accueillir le diazepam ou autres benzodiazépines, et les anti-inflammatoires non stéroïdiens possédant des groupes hydroxyles ionisés, comme l'ibuprofène ou le naproxène.

Dans le plasma, les composés circulent essentiellement sous forme libre, seul un faible pourcentage est lié à l'albumine. L'albumine n'intervient que peu dans la circulation d'un médicament dans le plasma, mais joue surtout un rôle dans leur libération au niveau de l'organe cible, ou dans l'inactivation du médicament. Certains membres des β -lactamines se fixent par exemple de manière irréversible à l'albumine par acétylation d'une lysine du site I (classification SUDLOW).

Divers facteurs semblent influencer le taux de fixation *in vitro*, comme l'âge, la température ou le pH. Certaines affections peuvent également changer la fixation des médicaments à l'albumine. Par exemple l'insuffisance rénale est à l'origine d'une diminution de l'albuminémie, d'une variation de pH et de la production de composés pouvant rentrer en compétition pour la fixation. Elle peut à long terme diminuer le taux de fixation des médicaments (NICHOLSON *et al.*, 2000).

L'albumine peut également fixer certaines vitamines, comme la C ou les vitamines du groupe B.

Le **tableau 4** résume les différents composés que l'albumine peut transporter.

Tableau 4 : Composés capables de se fixer à l'albumine

Composés d'origine endogène	Ions organiques ou inorganiques Bilirubine Acides gras non estérifiés Thyroxine, stéroïdes Glucose
Composés d'origine exogène	Médicaments Vitamine C, vitamine B Colorants (à l'origine des dosages)

1.4.2.2. Les fonctions acido-basiques

La présence de nombreux résidus chargés au niveau de l'albumine et sa forte concentration plasmatique lui confère un pouvoir tampon. On estime qu'elle intervient à 50% dans la valeur du trou anionique plasmatique (différence entre la concentration du cation principal, Na, et la somme des principaux anions). Ceci explique qu'une diminution de sa valeur plasmatique soit à l'origine d'une alcalose métabolique (NICHOLSON *et al.*, 2000).

1.4.2.3. Les effets antioxydants et anti-inflammatoires

En 1984, HOLT *et al.* ont réussi à démontrer que l'albumine inhibait la production de radicaux libres produits par des granulocytes humains, montrant ainsi les propriétés antioxydantes de l'albumine. C'est son groupement thiol S-H qui lui permet de se réduire avec les radicaux libres et d'ainsi stopper les réactions d'oxydations en chaîne destructrices qu'ils entraînent.

La production de radicaux libres par les granulocytes est un des mécanismes à l'origine de l'inflammation. L'albumine possède également par ce biais des propriétés anti-inflammatoires.

Un sujet hypoalbuminémique va présenter à long terme un pouvoir antioxydant diminué. Il a par exemple été démontré que, par rapport à un patient normo-albuminémique, un patient hypoalbuminémique atteint de polyarthrite rhumatoïde ne pouvait plus se protéger de l'inactivation de l' α 1-antiprotéinase par l' HOCl et H_2O_2 (NICHOLSON *et al.*, 2000).

1.4.2.4. Les effets anticoagulants

L'albumine possède des propriétés anticoagulantes, sans doute par sa similarité de structure avec l'héparine. Cette dernière fixe par ses groupements sulfates chargés négativement les groupes chargés positivement de l'antithrombine III, et permet son activation. L'albumine possède également de nombreux groupes chargés négativement, lui conférant une action heparin-like.

L'albumine posséderait également un pouvoir d'inactivation de l'agrégation plaquettaire.

1.4.2.5. Les effets sur la fonction endothéliale

La barrière endothéliale est composée des cellules endothéliales et d'une couche de glycoprotéines à l'origine de l'imperméabilité vasculaire. Un sepsis ou un stress peut provoquer une altération de la barrière. L'albumine semble dans ce cas jouer un rôle dans le maintien de l'architecture vasculaire, mais les mécanismes exacts ne sont pas encore élucidés. On pense actuellement qu'elle interviendrait dans la répartition et la stabilisation des glycoprotéines, sans doute par ses nombreuses charges négatives. ZOELLNER *et al.* (1996) ont également réussi à démontrer qu'*in vitro* l'albumine prévenait l'apoptose des cellules endothéliales.

L'albumine semble jouer un rôle dans la modulation du tonus vasculaire, mais aucune étude ne l'a encore réellement mis en évidence. On sait néanmoins qu'elle est une source importante de groupement sulfhydryle, qui a la capacité de fixer le NO pour former un groupement S-nitrosothiol stable. Cette capacité préviendrait les effets vasodilatatoires du NO. On rappelle en effet que, physiologiquement, le NO est une molécule remplissant diverses fonctions, notamment des fonctions de vasodilatation au niveau de l'endothélium, ou des fonctions bactéricides lorsqu'il est produit par les macrophages. Cependant lors de septicémie, une production excessive de NO par ces macrophages peut conduire à une vasodilatation massive, qui est la cause principale de l'hypotension rencontrée dans les chocs septiques.

Le *tableau 5* résume les différentes fonctions de l'albumine.

Tableau 5 : Fonctions de l'albumine

<u>Fonctions de l'albumine</u>		
<i>Vasculaire</i>	<i>Transport</i>	<i>Métabolique</i>
<u>Pression oncotique</u> Intégrité vasculaire	Hormones (stéroïdes, thyroxine...) Acides gras Bilirubine Acides biliaires Métaux (Zinc, Ca, Mg) Médicaments (diazépam...)	Equilibre acido-basique Antioxydant Anti-inflammatoire