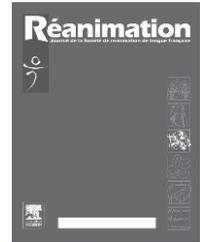




Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



Page d'accueil : <http://france.elsevier.com/direct/reaurg>



L'albumine endogène : un pouvoir anti-oxydant majeur

D'après la communication de J.-P. Mira

Hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 14, France

Propriétés anti-oxydantes de l'albumine endogène

L'albumine est la protéine la plus abondante du plasma. Synthétisée par le foie, cette protéine plasmatique d'un poids moléculaire de 66 kDa représente environ 50 % des protéines plasmatiques (concentration plasmatique de l'ordre de 35-50 g/l chez l'adulte). Sa demi-vie est de l'ordre de 19 jours (15-20), et son turnover permanent occupe 10 % de la synthèse protéique totale hépatique. Composée de 585 acides aminés, elle contient dans sa forme réduite, 17 ponts disulfures et un groupement thiol au niveau de sa cystéine 34 qui est responsable de 80 % de l'activité thiol (anti-oxydante) du plasma.

Les propriétés anti-oxydantes de l'albumine sont liées à trois sites de sa structure : i) la cystéine en position 34 dont l'action anti-oxydante est liée à la capture des radicaux libres de l'O₂ (anion superoxyde, peroxyde d'hydrogène, radical hydroxyle, ...) et par la liaison des radicaux libres de l'azote ; ii) le site I, site de liaison à l'hème et à la bilirubine ; iii) la portion N terminale composée de quatre acides aminés DAHK qui représente un site de liaison pour les métaux pro-oxydants (Cu, Fe, Co, Ni) et qui, même isolément sous la forme d'un peptide recombinant composé de ces quatre aminoacides, conserve ses propriétés anti-oxydantes puissantes. Ce peptide est actuellement testé en clinique ainsi qu'un autre peptide recombinant dérivé de l'albumine, comprenant une vingtaine de sites et appelé DNI 4983.

Hypo-albuminémie : facteur de mauvais pronostic

Au cours du sepsis, chez les patients les plus graves, il existe une hypo-albuminémie quantitative (définie selon les études comme une albuminémie < 25 g/l ou < 30 g/l) dont la valeur pronostique a été reconnue dans une méta-analyse faite à partir de 90 études [1]. Cette méta-analyse souligne le rôle de l'hypo-albuminémie dans le sepsis, en montrant que pour chaque baisse d'albumine plasmatique de 10 g/l, la mortalité augmente de 137 % (Odds ratio = 2,37), et que la morbidité est également significativement élevée (OR = 1,89) avec des besoins plus importants d'assistance (épuration extra-rénale, ventilation mécanique). Par ailleurs, et probablement en conséquence, ces patients hypo-albuminémiques ont une durée de séjour en réanimation et à l'hôpital significativement allongée.

Plusieurs études récentes confortent cette méta-analyse dans des populations plus ciblées : chez des enfants hospitalisés en réanimation, l'hypo-albuminémie à l'admission est un marqueur prédictif significatif de morbi-mortalité [2] ; chez des patients âgés, admis en unité d'évaluation et de management gériatrique, les niveaux sériques de cytokines pro-inflammatoires à la sortie, essentiellement l'IL-6, sont un marqueur prédictif majeur de mortalité à 6 mois, et sont associés à l'hypo-albuminémie, avec une corrélation inverse entre les niveaux sériques d'IL-6 et d'albumine et de pré-albumine [3]. Par ailleurs, Yoshida retrouve chez 306 patients de réanimation que la thrombopénie et l'hypo-albuminémie à l'admission sont deux facteurs indépendants de bactériémie nosocomiale [4]. Enfin, a contrario, un

Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jean-paul.mira@cch.ap-hop-paris.fr

niveau d'albuminémie pré-opératoire ≥ 35 g/l chez des patientes opérées de cancer de l'ovaire, réduit significativement le risque de séjour prolongé et de complications en réanimation chirurgicale (OR = 0,23, IC 95 % : 0,07-0,77, $p = 0,02$) [5]. Les causes de cette hypo-albuminémie quantitative dans le choc septique sont multiples et bien identifiées : hémodilution, fuite capillaire, diminution de la synthèse hépatique.

Plus récemment, il est apparu que l'albumine subit également des modifications post-traductionnelles dans les états inflammatoires chroniques ou aigus tels que le sepsis. Ces modifications (oxydation, glycation, ...) altèrent les capacités anti-oxydantes de l'albumine, comme en témoignent plusieurs études [6-9]. De façon similaire, il a été montré que l'albumine est clivée lors du sepsis par l'action d'une carboxypeptidase qui est activée par les neutrophiles [10]. Toutes ces modifications conduisent à une perte de fonctions de l'albumine, responsable d'une hypo-albuminémie qualitative qui aggrave l'hypo-albuminémie quantitative.

Effets anti-oxydants de l'albumine

La démonstration des effets anti-oxydants de l'albumine repose sur plusieurs niveaux de preuves indirectes et directes. Ainsi *in vivo* chez des patients insuffisants rénaux chroniques, une stimulation oxydative a des effets beaucoup plus importants, en termes d'oxydation protéique en cas d'hypo-albuminémie témoignant indirectement le rôle de cette protéine dans la lutte contre le stress oxydant [11].

Conclusion

Au cours du choc septique, il existe constamment une hypo-albuminémie quantitative et qualitative qui a une valeur pronostique. Cependant, il n'existe pas à ce jour de preuves suffisantes démontrant que la correction de cette hypo-albuminémie permettrait de réduire la mortalité ou la morbidité de cette pathologie, justifiant la réalisation

d'une étude prospective randomisée, multicentrique qui est actuellement en cours : étude EARSS (Early Albumin Resuscitation during Septic Shock (« clinicaltrials.gov NCT00327704 »).

Références

- [1] Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg* 2003;237(3):319-34.
- [2] Horowitz IN, Tai K. Hypoalbuminemia in critically ill children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161(11):1048-52.
- [3] Sullivan DH, Roberson PK, Johnson LE, Mendiratta P, Bopp MM, Bishara O. Association between inflammation-associated cytokines, serum albumins, and mortality in the elderly. *J Am Med Dir Assoc* 2007;8(7):458-63.
- [4] Yoshida T, Tsushima K, Tsuchiya A, et al. Risk factors for hospital-acquired bacteremia. *Intern Med* 2005;44(11):1157-62.
- [5] Diaz-Montes TP, Zahurak ML, Bristow RE. Predictors of extended intensive care unit resource utilization following surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007;107(3):464-8.
- [6] Cohen MP, Chen S, Ziyadeh FN, et al. Evidence linking glycated albumin to altered glomerular nephrin and VEGF expression, proteinuria, and diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2005;68(4):1554-61.
- [7] Cohen MP, Lautenslager GT, Hud E, et al. Inhibiting albumin glycation attenuates dysregulation of VEGFR-1 and collagen IV subchain production and the development of renal insufficiency. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292(2):F789-95.
- [8] Musante L, Bruschi M, Candiano G, et al. Characterization of oxidation end product of plasma albumin 'in vivo'. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;349(2):668-73.
- [9] Ogasawara Y, Mukai Y, Togawa T, Suzuki T, Tanabe S, Ishii K. Determination of plasma thiol bound to albumin using affinity chromatography and high-performance liquid chromatography with fluorescence detection: ratio of cysteinyl albumin as a possible biomarker of oxidative stress. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2007;845(1):157-63.
- [10] Bar-Or D, Rael LT, Bar-Or R, Slone DS, Craun ML. The formation and rapid clearance of a truncated albumin species in a critically ill patient. *Clin Chim Acta* 2006;365(1-2):346-9.
- [11] Sezer MT, Akin H, Demir M, et al. The effect of serum albumin level on iron-induced oxidative stress in chronic renal failure patients. *J Nephrol* 2007;20(2):196-203.