


REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE MOULOU MAMMERI DE TIZI-OUZOU
FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET DES SCIENCES AGRONOMIQUES
DEPARTEMENT DE BIOCHIMIE-MICROBIOLOGIE



Mémoire de fin d'études
En vue de l'obtention du diplôme de Master
Spécialité : Sciences Biologiques
Option : Biochimie Appliquée

Présenté et soutenu le : 10 décembre 2020

Thème

**Etude comparative entre deux méthodes de dosage de l'albumine
sérique humaine, avec le pourpre de bromocrésol et le vert de
bromocrésol**

Présenté par :

M^{elle} ARABI Aniés et M^{elle} BOUTORA Naoual

Devant le jury composé de :

M^{me} BEDOUHENE Samia	MCB	UMMTO	Présidente
M^{me} DAHMANI Dalila	MAHU Biochimie	CHU/TO	Encadreur
M^{me} MANSORI Kahina	Résidente en biochimie médicale	CHU/TO	Co-encadreur
M^{me} SENANI Nassima	MCB	UMMTO	Examinatrice
M^{me} DAHMANI Zina	Résidente en biochimie médicale	CHU/TO	Examinatrice

Année universitaire : 2019-2020

Remerciements

Que l'aboutissement de ce mémoire témoigne de toute notre gratitude et de notre profond respect.

Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements à la présidente du jury : Madame **BEDOUHENE S.**, Maitre de conférences à l'UMMTO, vous nous faites un grand honneur d'accepter de présider le jury. Veuillez trouver ici, l'expression de nos sincères remerciements.

Nos sincères remerciements s'adressent aux membres du jury : Madame **SENNANI N.**, Maitre de conférences à l'UMMTO et Docteur **DAHMANI Z.**, Résidente en biochimie médicale au CHU Nedir Mohamed de Tizi Ouzou, pour l'intérêt que vous portez à notre travail en nous faisant l'honneur de l'évaluer et de l'enrichir par vos expertises.

Nous tenons à exprimer notre gratitude profonde à notre encadreur Docteur **DAHMANI D.**, Maitre Assistante en biochimie et Chef de service du laboratoire de biochimie du CHU Nedir Mohamed de Tizi Ouzou, pour nous avoir permis de réaliser notre stage au sein de votre laboratoire et accepté de diriger ce travail ; votre connaissance, votre rigueur et votre pertinence demeurent pour nous une référence. Nous vous remercions infiniment.

Nos plus amples remerciements vont à notre co-encadreur Docteur **MANSORI K.**, Résidente en biochimie médicale au CHU Nedir Mohammed de Tizi Ouzou. Veuillez trouver ici l'expression de notre vive reconnaissance pour votre aide précieuse, votre disponibilité, votre gentillesse et vos conseils avisés sans lesquels ce travail n'aurait pas pu prendre forme.

Nous tenons également à remercier Monsieur **Mati A.**, Professeur à l'UMMTO, pour votre dévouement, votre aide et la pertinence de vos conseils, pas uniquement durant la réalisation de ce travail mais tout au long de notre cursus universitaire. Nous vous exprimons toute notre gratitude tout en espérant que vous puissiez trouver dans ce modeste travail l'expression de notre vive reconnaissance.

Nous remercions tout le personnel du laboratoire de biochimie du CHU Nedir Mohamed de Tizi Ouzou pour sa disponibilité. En particulier Docteur **DAHMANI Zina**, pour son orientation et son aide durant notre stage.

Nous n'oublions pas de remercier également tous nos enseignants et toute la famille universitaire qui nous ont accompagnés durant ces cinq années.

Enfin, nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Merci.

DEDICACES

Je dédie ce modeste travail avec reconnaissance, fierté, joie et sincérité...

A mes parents, autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soient-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance pour tous vos sacrifices. Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain.

Mon père, mon exemple éternel, le gout à l'effort que tu as toujours suscité en moi, de par ta rigueur. Tu m'as appris à toujours rester forte.

Mon adorable mère, tu n'as jamais épargné aucun effort pour me rendre heureuse. Je te remercie pour ton soutien, le courage dont tu fais preuve, ton amour et ta tendresse.

A ma merveilleuse sœur Chanez, tu n'as pas cessé de me conseiller, encourager et soutenir, pas uniquement pour mes études mais dans tout ce que je fais. Merci de toujours être là pour moi.

A tous mes proches qui n'ont pas hésité à m'apporter leur aide, en particulier, ma cousine Tassadit, mon frère Jugurtha et ma tante Lynda.

A mes chers amis : Milouze, Ahcene, et particulièrement Juba. Je vous dédie ce travail en hommage à tous les moments agréables, inoubliables que nous avons vécu ensemble. Je vous remercie pour votre présence.

A la mémoire de ceux qui hier encore étaient là, mon oncle Ali et mes grands-pères. Vous me manquez chaque jour. Que Dieu vous accueille dans son vaste paradis.

A ma binôme, Naoual, pour sa contribution à l'aboutissement de notre travail.

A toutes les personnes qui ont croisé ma route et qui ont contribué à ce que je devienne quelqu'un de meilleur.

DEDICACES

Avec l'expression de ma reconnaissance je dédie ce modeste travail à :

*Mes chers parents **DJAMEL** et **LYNDA***

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'estime, le dévouement, l'amour éternel que je ressens pour vous et ma considération pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout votre soutien et l'amour que vous me portez. J'espère que votre bénédiction m'accompagnera toujours.

*À mon très cher oncle **AMIROUCHE** et ma très chère tante **RADIA**. Pour votre bienveillance, vos conseils et vos encouragements qui me guident. Tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude et mon respect.*

*Pour ma très chère sœur **MELISSA** et mon petit frère **ABD EL MALEK** pour votre soutien moral infaillible et votre source de motivation. Les mots ne suffisent pas pour exprimer l'attachement et l'affection que je porte pour vous.*

*A toute ma famille, en particulier ma très chère tante **FAZIA** pour ta présence à mes côtés et ton soutien pendant la réalisation de ce travail.*

*Pour tous mes amis en particulier : **NABILA**, **LYDIA**, **SOUAD**, **THILELLI** et **HORIA**. En témoignage de l'amitié qui nous uni et les souvenirs des magnifiques moments qu'on a passé ensemble.*

*À **ANIES**, chère amie avant d'être binôme.*

À vous, lecteurs.

NAOUAL

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations	v
Liste des tableaux	vii
Liste des figures	viii
Résumé	ix
Abstract	x
Introduction	1
I. Synthèse des données bibliographiques	2
1.1. Physiologie de l'albumine sérique humaine	2
1.1.1. Structure de la molécule	2
1.1.2. Caractéristiques physicochimiques	3
1.1.3. Biosynthèse, distribution, catabolisme et élimination.....	3
1.1.4. Fonctions	5
1.1.4.1. Régulation de la pression osmotique colloïdale.....	5
1.1.4.2. Activité antioxydante	5
1.1.4.3. Fonction de transport.....	6
1.1.4.4. Fonction acido-basique	6
1.1.4.5. Activité anti-inflammatoire	7
1.2. Physiopathologie de l'albumine sérique humaine.....	7
1.2.1. Hypoalbuminémie	7
1.2.1.1. Etiologies de l'hypoalbuminémie	8
1.2.1.1.1. Hypoalbuminémie par défaut de synthèse	8
1.2.1.1.1.1. Insuffisance hépatocellulaire.....	8
1.2.1.1.1.2. Malnutrition.....	8
1.2.1.1.1.3. Malabsorption intestinale	9
1.2.1.1.2. Hypoalbuminémie par hypercatabolisme protidique	9
1.2.1.1.2.1. Infections.....	9
1.2.1.1.2.2. Cancer.....	9
1.2.1.1.3. Hypoalbuminémie par une perte excessive	9
1.2.1.1.3.1. Perte rénale	9
1.2.1.1.3.1.1. Syndrome néphrotique	9
1.2.1.1.3.1.2. Insuffisance rénale.....	10

1.2.1.1.3.2. Perte digestive	10
1.2.1.1.3.2.1. Entéropathies exsudatives	10
1.2.1.1.3.3. Perte cutanée	10
1.2.1.1.3.3.1. Brulures graves.....	10
1.2.1.1.4. Hypoalbuminémie par modification de la distribution	10
1.2.1.1.4.1. Etats inflammatoires.....	10
1.2.1.2. Effets secondaires de l’hypoalbuminémie.....	10
1.2.1.2.1. Hypocalcémie.....	11
1.2.1.2.2. Œdèmes	11
1.2.1.2.3. Risque de morbi-mortalité.....	12
1.2.2. Hyperalbuminémie	12
1.2.3. Anomalies génétiques	12
1.2.3.1. Bisalbuminémie héréditaire	12
1.2.3.2. Analbuminémie congénitale.....	13
1.3. Dosage de l’albumine sérique humaine	14
1.3.1. Intérêt du dosage	14
1.3.2. Phase pré-analytique	15
1.3.2.1. Prélèvement sanguin et identification	15
1.3.2.2. Transport et transmission	16
1.3.2.3. Réception et vérification de la conformité	16
1.3.2.4. Centrifugation.....	16
1.3.2.5. Conservation et stabilité des échantillons	16
1.3.3. Phase analytique.....	17
1.3.3.1. Calibration.....	17
1.3.3.2. Contrôle de qualité	17
1.3.3.3. Analyse des échantillons	18
1.3.3.4. Méthodes de dosage	18
1.3.3.4.1. Méthodes physicochimiques	18
1.3.3.4.1.1. Electrophorèse des protéines sériques.....	19
1.3.3.4.2. Méthodes chimiques.....	20
1.3.3.4.2.1. Méthode au BCG.....	20
1.3.3.4.2.2. Méthode au BCP	20
1.3.3.4.2.3. Spectrofluorométrie.....	20

1.3.3.4.3. Méthodes immunochimiques	21
1.3.3.4.3.1. Immunoturbidimétrie	21
1.3.3.4.3.2. Immunonéphélémétrie.....	21
1.3.3.4.4. Interférences	21
1.3.4. Phase post analytique	22
1.3.4.1. Résultats	22
1.3.4.2. Validation	22
1.3.4.3. Transfert des résultats via le système informatique	23
II. Matériel et méthodes.....	24
2.1. Matériel	24
2.1.1. Analyseurs.....	24
2.1.1.1. ADVIA® 1800.....	24
2.1.1.2. ARCHITECT® ci4100	25
2.1.1.3. Principes de fonctionnement	25
2.1.2. Autre matériel.....	26
2.2. Méthodes	26
2.2.1. Principe de dosage de l'albumine.....	26
2.2.1.1. Dosage sur l'analyseur ADVIA® 1800	26
2.2.1.2. Dosage sur l'analyseur ARCHITECT® c4000.....	26
2.2.2. Réactifs	27
2.2.3. Méthodologie	27
2.2.3.1. Dosage.....	27
2.2.3.1.1. Maintenance journalière.....	27
2.2.3.1.2. Calibration.....	28
2.2.3.1.3. Contrôle de qualité	28
2.2.3.1.4. Analyse des échantillons	28
2.2.4. Méthodes d'analyses statistiques	29
2.2.4.1. Corrélation de Pearson	29
2.2.4.1.1. Coefficient de corrélation.....	29
2.2.4.1.2. Seuil de probabilité.....	29
2.2.4.2. Méthode de Bland et Altman	29
2.2.4.3. Régression de Passing et Bablock.....	29
2.2.4.4. Normes d'acceptabilité d'Anne Vassault	30

III. Résultats et discussion	31
3.1. Résultats et interprétations	31
3.1.1. Etude descriptive	31
3.1.1.1. Répartition des patients participants selon les services.....	33
3.1.1.2. Répartition des patients selon le sexe.....	33
3.1.1.3. Répartition des patients selon le taux d'albumine.....	34
3.1.2. Etude proprement dite	34
3.1.2.1. Albuminémie normale ($30 < \text{Alb} < 50 \text{ g/l}$)	34
3.1.2.1.1. Corrélation de Pearson	34
3.1.2.1.2. Graphe de Bland et Altman.....	35
3.1.2.1.3. Régression de Passing et Bablok.....	35
3.1.2.2. Hypoalbuminémie ($\text{Alb} < 30 \text{ g/l}$).....	36
3.1.2.2.1. Corrélation de Pearson	36
3.1.2.2.2. Graphe de Bland et Altman.....	37
3.1.2.2.3. Régression de Passing et Bablok.....	38
3.2. Discussion	38
Conclusion	43
Références bibliographiques	44
Annexes	52

LISTE DES ABREVIATIONS

5,5'-dithiobis : acide 2-nitrobenzoïque

ADN : acide désoxyribonucléique

Ag⁺ : ion Argent

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

Alb : albumine

APACHE : Evaluation de la Physiologie Aiguë et de la Santé Chronique (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)

Arg : arginine

ARN : acide ribonucléique

Asp : acide aspartique

BCG : vert de bromocrésol (Bromocresol green)

BCP : pourpre de bromocrésol (Bromocresol purple)

Ca²⁺ : ion Calcium

Cd²⁺ : ion Cadmium

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CMPF : acide 3-carboxy-4-méthyl-5-propyl-2-furanopropanoïque

Cu²⁺ : ion Cuivre

Cys : cystéine

Cys-34 : cystéine-34

EC : électrophorèse capillaire

EDTA : acide éthylènediaminetétraacétique

EP : électrophorèse

EPGA : électrophorèse sur gel d'agarose

Glu : acide glutamique

Gly : glycine

HABA 3 : acide 2 (4'-hydroxybenzèneazo) -benzoïque

Hg⁺ : ion Mercure

HMA : mercaptalbumine

HNA1 : non mercaptalbumine 1

HNA2 : non mercaptalbumine 2

HPLC : "high performance liquid chromatography"

IC à 95% : intervalle de confiance à 95%

Lys : lysine

mBCP : pourpre de bromocrésol modifié

mmHg : millimètre de mercure

mmol : millimol

NaCl : chlorure de Sodium

Ni²⁺: ion Nickel

nm : nanomètre

Pb²⁺ : ion Plomb

pH : potentiel Hydrogène

Phe : Phénylalanine

pKa : constante d'acidité

PUCH : pavillon des urgences de chirurgie

PUM : pavillon des urgences de médecine

PUNNAT : pavillon des urgences de néonatalogie

PUP : pavillon des urgences de pédiatrie

redox : oxydoréduction

SARS-CoV-2 : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère à Coronavirus 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2)

SFBC : Société Française de Biologie Clinique

SI : système international

STAT : statistiques

Val : valine

Zn²⁺ : ion Zinc

μmol : micromole

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Principaux ligands de l'albumine sérique humaine.....	6
Tableau II. Catégories d'hypoalbuminémie selon la sévérité de la diminution de l'albumine sérique.....	7
Tableau III. Valeurs normales de l'albumine dans le sang.....	22
Tableau IV. Réactifs de dosage de l'albumine sur sur ADVIA® 1800 et sur ARCHITECT® ci4100	27
Tableau V. Limites de proportionnalité des deux méthodes de dosage.....	28
Tableau VI. Normes d'acceptabilité d'Anne Vassault pour le paramètre albumine en g/l	30
Tableau VII. Résultats d'analyse des échantillons relatifs au dosage de l'albumine sérique sur ADVIA® 1800 et sur ARCHITECT® ci4100 (30 < Alb < 50 g/l)	31
Tableau VIII. Résultats d'analyse des échantillons relatifs au dosage de l'albumine sérique sur ADVIA® 1800 et sur ARCHITECT® ci4100 (Alb < 30 g/l).....	32
Tableau IX. Statistiques descriptives d'un échantillon de la population : relation entre les albuminémies (entre 30 et 50 g/l) dosées ADVIA® 1800 et sur ARCHITECT® ci4100	34
Tableau X. Valeurs du coefficient de corrélation (r) et de P-value (P) entre les albuminémies (entre 30 et 50 g/l) dosées sur ADVIA® 1800 et sur ARCHITECT® ci4100.....	35
Tableau XI. Coefficients du modèle.....	36
Tableau XII. Statistiques descriptives d'un échantillon de la population : relation entre les albuminémies (< 30 g/l) dosées ADVIA® 1800 et sur ARCHITECT® ci4100.....	37
Tableau XIII. Valeurs du coefficient de corrélation (r) et de P-value (P) entre les albuminémies (< 30g/l) dosées sur ADVIA® 1800 et sur ARCHITECT® ci4100	37
Tableau XIV. Coefficients du modèle.....	38

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Structure tridimensionnelle de l'albumine humaine avec ses 3 domaines et ses ponts disulfures	2
Figure 2. Distribution de l'albumine humaine	4
Figure 3. Equilibre normal des pressions hydrostatique et oncotique entre le plasma et le compartiment interstitiel	11
Figure 4. Tracé d'un densitomètre montrant deux pics dans la région de l'albumine chez un patient présentant une bisalbuminémie.....	13
Figure 5. Électrophorèse capillaire des protéines sériques. (A) sujet normal ; (B) sujet analbuminique. Encadré : électrophorèse conventionnelle des protéines sériques (A, sujet normal ; B, sujet analbuminique)	14
Figure 6. Protocole analytique du dosage de l'albumine sérique.....	15
Figure 7. Schéma illustrant les différentes méthodes de dosage de l'albumine sérique...	18
Figure 8. Electrophorèse des protéines sériques sur gel d'agarose (HYDRASYS, SEBIA): A) électrophorégramme obtenu par analyse densitométrique du gel coloré et séché ; B) électrophorèse sur gel d'agarose	19
Figure 9 . Disposition du laboratoire de Biochimie (CHU de Tizi Ouzou)	24
Figure 10. Photographie de l'analyseur ADVIA® 1800.....	25
Figure 11. Photographie de l'analyseur ARCHITECT® ci 4100	26
Figure 12. Répartition des patients selon les différents services.....	33
Figure 13. Répartition des patients selon le sexe	33
Figure 14. Répartition des patients selon le taux d'albumine	34
Figure 15. Graphe de Bland et Altman pour les valeurs $30 < \text{Alb} < 50 \text{ g/l}$	35
Figure 16. Graphe de régression de Passing et Bablok pour les valeurs $30 < \text{Alb} < 50 \text{ g/l}$	36
Figure 17. Graphe de Bland et Altman pour les valeurs $\text{Alb} < 30 \text{ g/l}$	37
Figure 18. Graphe de régression de Passing et Bablok pour les valeurs $\text{Alb} < 30 \text{ g/l}$	38
Figure 19. Graphe de Bland et Altman (comparaison de la mesure de l'albumine sérique par les deux méthodes BCG et BCP)	40

Résumé

L'albumine sérique humaine est considérée comme un paramètre biochimique. Ses taux dans le sérum servent de critères de diagnostic et de pronostic. L'évolution de la biologie est à l'origine de l'apparition de plusieurs méthodes de dosages de ce paramètre biochimique, observant parfois d'importantes variations entre les résultats rendus. Dans ce contexte, nous avons mené une étude comparative entre deux méthodes de dosage de l'albumine sérique sur deux automates différents : la méthode au BCG sur ADVIA® 1800 et la méthode au BCP sur ARCHITECT® ci4100. Ce présent travail a porté sur 118 échantillons analysés successivement sur ces deux appareils. Les comparaisons des résultats ont fait l'objet d'une étude statistique en utilisant le logiciel XLSTAT 2020. Les résultats obtenus ont montré qu'il existe une corrélation moyenne, statistiquement significative, entre les résultats des deux méthodes. Le graphe de Bland et Altman a témoigné de l'existence d'une différence élevée (biais= 8.2) entre les deux méthodes mais uniquement chez le groupe de patients présentant une hypoalbuminémie. Contrairement à la régression de Passing et Bablock qui a montré l'existence d'une erreur systématique constante chez les deux groupes d'échantillons (normo et hypoalbuminémie). De même, cette comparaison a mis en évidence une surestimation des concentrations d'albumine sérique obtenues avec la méthode au BCG par rapport à celles données par la méthode au BCP. En outre, la confrontation des écarts entre les deux méthodes aux normes SFBC montre que cette surestimation est significative sur le plan clinique et que les deux variables sont discordantes, particulièrement pour les faibles concentrations d'albumine. Ceci ne permet pas d'effectuer le suivi de l'albuminémie d'un patient avec les deux méthodes. En perspective, il serait intéressant d'interconvertir les résultats des deux méthodes par l'élaboration d'une équation ou bien d'un facteur de conversion.

Mots clés : albumine sérique humaine, albuminémie, BCG, BCP, dosage, comparaison.

Abstract

Human serum albumin is regarded as a biochemical parameter. Its levels in the serum serve as diagnostic and prognostic criteria. The evolution of biology has led to the appearance of several methods for measuring this biochemical parameter, sometimes observing significant variations between the results provided. In this context, we carried out a comparative study between two methods of albumin determination on two different analysers: the BCG method on ADVIA® 1800 and the BCP method on ARCHITECT® ci4100. This work covered 118 samples analysed successively on these two devices. The comparisons of the results have been statistically studied using the XLSTAT 2020 software. The results obtained showed that there is a mean, statistically significant correlation between the results of the two methods. The Bland and Altman graph testified to the existence of a high difference (bias = 8.2) between the two methods but only in the group of patients with hypoalbuminemia. In contrast to the Passing and Bablock regression which showed the existence of a constant systematic error in both samples groups (normo and hypoalbuminemia). Likewise, this comparison revealed an overestimation of the serum albumin concentrations obtained by the BCG method compared to those given by the BCP method. Furthermore, comparison of the differences between the two methods with the SFBC standards shows that this overestimation is clinically significant and that the two variables are discordant, particularly for low albumin concentrations. This does not allow monitoring of a patient's albuminemia with both methods. In perspective, it would be interesting to provide an equation or a factor that would allow the interconversion of the results between the two methods.

Key words: human serum albumin, albuminemia, BCG, BCP, measurement, comparison.

Introduction

Plus de cent protéines différentes sont présentes dans le sang humain où elles jouent de nombreux rôles physiologiques. Sur le plan quantitatif, la protéine la plus importante est l'albumine. Sa concentration plasmatique élevée et la facilité de sa préparation sous une forme relativement pure font qu'elle a pu être l'objet de nombreux travaux.

Traditionnellement, l'albumine sérique est un biomarqueur utilisé pour identifier la malnutrition chez les patients. Il est également bien établi que les taux d'albumine diminuent chez les patients souffrant de troubles inflammatoires et d'autres maladies aiguës ou chroniques. Ainsi, la mesure de la concentration de cette protéine est d'un grand intérêt dans le diagnostic et la prise en charge des maladies. Par ailleurs, il est nécessaire de s'assurer de la qualité de la méthode de dosage utilisée afin de garantir la fiabilité des résultats obtenus.

L'importance et l'utilité de l'exploration de l'albumine sérique humaine ont poussé les chercheurs à développer des méthodes automatisées pour une meilleure quantification de cette protéine à savoir les méthodes physicochimiques, colorimétriques et immunochimiques. En pratique clinique, la concentration d'albumine est généralement mesurée avec deux méthodes de fixation des colorants, la méthode au vert de bromocrésol (BCG) et celle au violet de bromocrésol (BCP). Celles-ci sont simples, rapides, bon marché et relativement spécifiques.

Néanmoins, plusieurs rapports indiquent que les méthodes BCP et BCG donnent des résultats différents. Par conséquent, ces différences peuvent avoir un impact significatif sur la gestion des patients et les coûts hospitaliers.

Dans ce cadre de préoccupations, nous avons jugé utile d'effectuer une étude comparative du dosage de l'albumine sérique par deux méthodes utilisant un appareillage performant d'analyse : la méthode au BCG sur l'automate ADVIA® 1800 et la méthode au BCP sur l'automate ARCHITECT® ci4100, tout en se référant pour chaque cas aux normes internationales de validation et d'acceptabilité des valeurs.

L'objectif visé est de mettre en évidence l'existence d'une éventuelle concordance entre ces deux méthodes testées. Nous nous sommes proposés aussi d'explorer la possibilité de les utiliser l'une comme l'autre pour le dosage de ce biomarqueur dans le diagnostic et le suivi de maladies.

I. Synthèse des données bibliographiques

1.1. Physiologie de l'albumine sérique humaine

A l'intérieur du pool des protéines plasmatiques, l'albumine occupe quantitativement et qualitativement une place prépondérante de 55 à 60% de la protéinémie. Ses propriétés essentielles étaient déjà reconnues depuis 1837 lorsqu'ANCELL observa que l'albumine sérique humaine, était requise pour des fonctions de transport, pour le maintien de la fluidité du système vasculaire et pour la prévention de l'œdème. Des études ultérieures ont effectivement confirmées ces informations (ROCHU, 1986 ; VALDIGUIE, 2000).

1.1.1. Structure de la molécule

L'albumine est une protéine monocaténaire, possédant une seule chaîne polypeptidique non glycosylée d'une masse moléculaire de 66.5 kDa. Elle contient 585 acides aminés (HE et CARTER, 1992 ; KRAGH-HANSEN *et al*, 2013), avec 35 résidus Cys dont 34 sont impliqués dans les liaisons disulfure stabilisant la structure de l'albumine (YANG *et al*, 2014). De plus, la distribution tout au long de la séquence de deux résidus Cys voisins a révélé une structure répétitive (ROCHU, 1986). Cependant, la fonction thiol libre d'une cystéine (Cys -34) confère à cette protéine une réactivité particulière (VALDIGUIE, 2000).

La structure secondaire de l'albumine est constituée de 67% d'hélices α , 23% de boucles, 10% de feuillets β et de coudes. Tandis que, les structures en feuillets β plissés ne sont pas présentes à l'état natif (MACIAZEK-JURCZYK *et al*, 2020).

Structurellement, l'albumine est une protéine globulaire, hélicoïdale, dont la forme ressemble à un cœur avec des dimensions approximatives de $80 \times 80 \times 30 \text{ \AA}$. Sa structure tertiaire révèle la présence de 3 domaines, à savoir les domaines 1 (résidus 1-195), 2 (résidus 196-383) et 3 (résidus 384- 585) (figure 1). Comme le prédit la comparaison des séquences d'acides aminés, ces domaines ne sont pas seulement topologiquement identiques, mais ils ont également des structures tridimensionnelles similaires (HE et CARTER, 1992 ; SUGIO *et al*, 1999 ; WANG *et al*, 2012). Chaque domaine a deux longues boucles avec une boucle plus courte. Les deux premières boucles de chaque domaine sont désignées sous-domaine A, la boucle restante dans chaque domaine forme le sous-domaine B (LEE et WU, 2015).

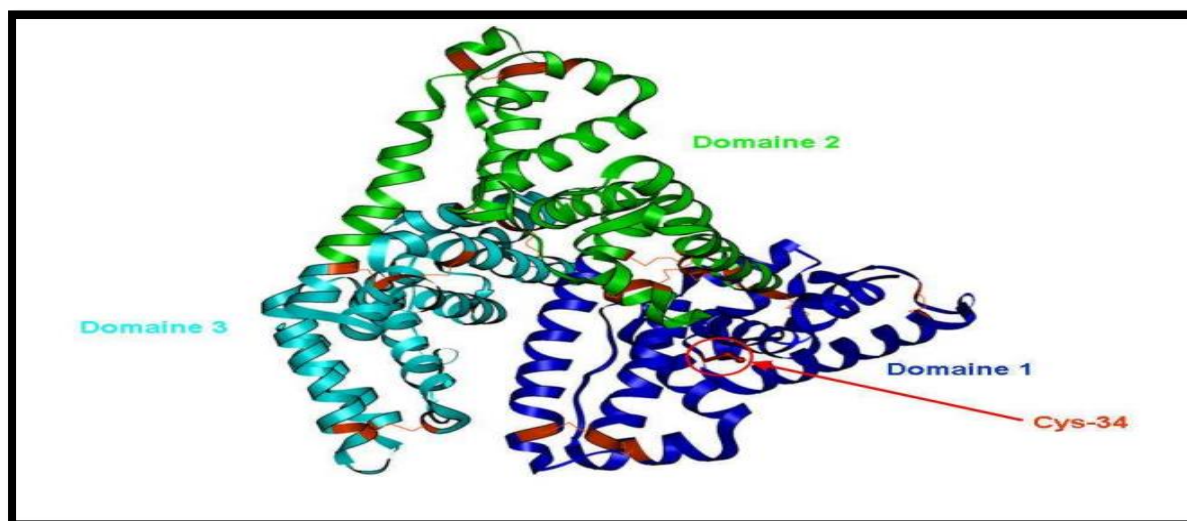


Figure 1. Structure tridimensionnelle de l'albumine humaine avec ses 3 domaines et ses ponts disulfures (RONDEAU, 2009)

La notion d'organisation de la molécule en domaines et boucles a été corroborée par les études de la fragmentation de l'albumine, en particulier, l'action du bromure de cyanogène. Celle-ci a permis l'obtention de trois fragments A, B et C résultant d'une coupure au niveau de deux résidus Met 123 et 198 localisés sur les brins reliant les boucles (ROCHU, 1986).

1.1.2. Caractéristiques physicochimiques

Lorsqu'elle est dépourvue de tout ligand, l'albumine est une protéine incolore portant 198 résidus chargés, ce qui d'un côté lui confère une hydrophilie importante (ROCHU, 1986). D'un autre côté, ces résidus ne sont pas également proportionnés en fonctions acides (98 Glu + Asp) et basiques (83 Lys + Arg) ce qui procure à cette protéine une charge nette négative de -15 à pH physiologique (FARRUGIA, 2010 ; KRAGH-HANSEN *et al*, 2013).

La concentration plasmatique de l'albumine varie entre 35 et 50 g/l (TAMION, 2010).

Son pH isoélectrique est acide, mais dans la mesure où l'albumine a la capacité de se lier à plusieurs molécules, il est difficile de donner une valeur exacte, il varie de 4,8 à 5,28 en fonction de la nature des molécules transportées (LEFEVRE et BADETTI, 1996).

L'albumine change de manière réversible dans des conditions dans lesquelles de nombreuses protéines sont dénaturées. L'agrégation par chauffage offre un autre exemple de l'adaptabilité de cette molécule. Lorsqu'elle est portée à 60°C à pH 7, la plupart de l'albumine s'agrège et précipite. La fraction qui reste soluble est stable au chauffage jusqu'à 78°C ou plus (PETERS, 1985).

1.1.3. Biosynthèse, distribution, catabolisme et élimination

1.1.3.1. Biosynthèse

Comme la plupart des protéines plasmatiques, l'albumine est synthétisée par le foie à partir de la traduction d'un seul gène situé sur le grand bras q du chromosome 4, qui n'est présent qu'à un seul exemplaire et qui est exprimé de manière codominante, c'est-à-dire que les deux allèles sont traduits (ROCHU, 1986 ; KRAGH-HANSEN *et al*, 2013).

La synthèse débute par la formation de précurseur, la préproalbumine, caractérisée par la présence d'une séquence additionnelle N terminale de 18 résidus dont 11 sont hydrophobes. Par la suite, cette séquence-signal est excisée au niveau du réticulum endoplasmique lors du stade le plus précoce de la sécrétion par l'hépatocyte, sous l'action d'une protéase à sérine, libérant la proalbumine. Ce second précurseur, débute par un propeptide de 6 acides aminés, Arg-Gly-Val-Phe-Arg-Arg, qui devance la chaîne polypeptidique de 585 résidus constituant l'albumine. La proalbumine est ensuite transportée vers l'appareil de Golgi, où se fait le clivage enzymatique du propeptide qui permet la sécrétion de l'albumine mature dans la circulation (ROCHU, 1986 ; LEE et WU, 2015).

Cette synthèse est stimulée par l'ingestion d'acides aminés, l'insuline et la pression colloïde osmotique (ARQUES, 2011). Son taux absolu est d'environ 150 mg/kg/jour ou 10.5 g/jour pour un humain de 70 kg. Ainsi, environ 8.5% de l'albumine plasmatique et 4% de l'albumine corporelle totale sont synthétisés chaque jour, ce qui correspond à un temps de renouvellement de l'albumine totale d'environ 25 jours ou une demi-vie de 17,3 jours (LEVITT D.G. et LEVITT M.D., 2016).

1.1.3.2. Distribution

Après la synthèse, les échanges entre les secteurs intravasculaires et interstitiels sont permanents, 40% du pool total d'albumine restent dans le secteur intravasculaire (ARQUES, 2011). Tandis que, les 60% restants passent à travers les capillaires sanguins vers l'espace interstitiel de divers organes (principalement les muscles, le tissu adipeux, le tissu conjonctif et la peau), avec une concentration interstitielle moyenne d'environ 60 à 70% de celle du plasma. Par ailleurs, l'albumine retourne à la circulation systémique par l'intermédiaire du système lymphatique (figure 2) (GARCIA- MARTINEZ *et al*, 2013 ; LEVITT D.G. et LEVITT M.D., 2016).

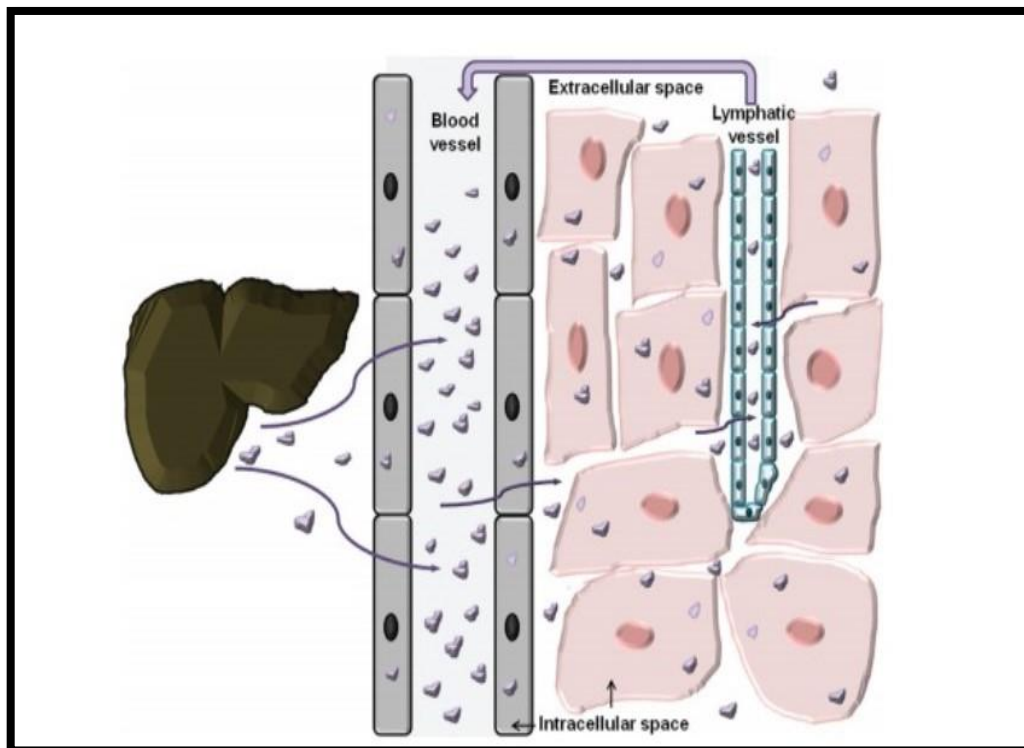


Figure 2. Distribution de l'albumine humaine (GARCIA- MARTINEZ *et al*, 2013)

1.1.3.3. Catabolisme et élimination

Pour maintenir l'homéostasie de l'albumine, son taux de synthèse (10.5 g/jour) doit être équilibré. Au moins 84% ou 8.82 g/jour sont éliminés par la clairance catabolique. Cependant, il y a un manque surprenant d'informations concernant les spécificités de son mécanisme. Il survient dans la plupart des tissus, en particulier la peau, les muscles et le foie. Des études utilisant des marqueurs d'albumine résiduels, qui restent piégés dans le lysosome après dégradation suggèrent qu'environ 60% de ce catabolisme se produit dans la peau et les muscles.

Chez les adultes normaux, les reins ne contribuent pas à plus de 6% de l'élimination totale de l'albumine, et presque entièrement catabolique sans albumine intacte significative sécrétée dans l'urine. Ainsi, la perte urinaire sous-estime le potentiel du rein à éliminer l'albumine puisque les cellules du tube proximal absorbent la protéine filtrée, qui est hydrolysée dans les lysosomes avec les acides aminés renvoyés dans le plasma. Quant aux 10% restants, ils sont éliminés par voie gastro-intestinale (ARQUES, 2011 ; LEVITT D.G. et LEVITT M.D., 2016).

1.1.4. Fonctions

L'albumine possède une multitude de fonctions physiologiques et pharmacologiques. Son activité fonctionnelle est essentielle au maintien de l'homéostasie des tissus et des organes. Cependant, ses propriétés dépendent à la fois de sa concentration et de sa structure (SZKUDLAREK *et al*, 2017).

1.1.4.1. Régulation de la pression osmotique colloïdale

C'est la propriété la plus connue de l'albumine, qui repose sur sa concentration plasmatique élevée, son faible poids moléculaire par rapport aux immunoglobulines et aux autres protéines intravasculaires majeures et sa charge nette négative. L'albumine sérique représente 75% de la pression oncotique plasmatique. 60% de cette contribution est due à l'effet osmotique direct de l'albumine et les 40% restants à l'eau en rétention par attraction d'ions de sodium et d'autres cations actifs (ROZGA *et al*, 2013 ; GARCIA-MARTINEZ *et al*, 2013).

La pression oncotique colloïdale est en fonction du nombre de particules dans un compartiment et est indépendante de leur composition. Avec peu d'augmentation relative de cette fonction, l'albumine fournit un plus grand effet oncotique que prévu en raison de l'équilibre de Gibbs-Donnan (une différence dans la concentration des molécules chargées telles que l'albumine de chaque côté d'une membrane semi-perméable empêche la migration des petits ions diffusibles) (JOHN *et al*, 1991).

En raison de cet effet colloïdal osmotique, l'albumine est donc le modulateur principal de la distribution des fluides dans les différents compartiments du corps. De plus, les charges négatives de la protéine amènent l'eau à se déplacer de l'interstitiel au compartiment intravasculaire (ZACCHERINI *et al*, 2019).

La pression capillaire moyenne est de 15 à 25 mmHg plus élevée au niveau de l'extrémité artérielle que veineuse. La loi de Starling décrit les forces qui déterminent le mouvement du fluide à travers la membrane capillaire. L'équilibre entre les pressions de chaque côté de la membrane capillaire est lié à la poussée de pression hydrostatique fluide hors de certains capillaires par pression osmotique liquide de retour dans d'autres capillaires. Il y a aussi une petite quantité de fluide qui ne suit pas ce chemin mais fuit à travers et est renvoyée par les voies lymphatiques (HANKINS, 2006).

1.1.4.2. Activité antioxydante

L'albumine représente le principal antioxydant intravasculaire qui est continuellement exposé au stress oxydant (MEDINA-NAVARRO *et al*, 2014). Elle assure plus de 70% de l'activité antioxydante attribuée aux groupes sulfhydriles réduits de la protéine, qui se sont révélés capables de piéger divers radicaux libres d'oxygène, notamment l'acide hypochloreux et l'oxyde nitrique (LEVITT D.G. et LEVITT M.D., 2016 ; KAWAI *et al*, 2018).

Il a été démontré par une analyse par HPLC, que la séparation de l'albumine selon l'état redox de la Cys-34, donne trois fractions à savoir la mercaptalbumine (HMA), la non mercaptalbumine 1 (HNA1) et la non mercaptalbumine 2 (HNA2) avec les caractéristiques suivantes :

- HMA : forme réduite, avec un groupe thiol libre sur la Cys-34 ;
- HNA1 : forme oxydée réversible, avec un composé thiol tel qu'une cystéine, homocystéine ou glutathion, lié par une liaison disulfure ;

- HNA2 : forme oxydée irréversible, avec la cystéine oxydée en acide sulfénique (-SOH), acide sulfinique (-SO₂H) ou acide sulfonique (-SO₃H) (SETOYAMA *et al*, 2017 ; NASIF *et al*, 2018).

Chez des jeunes personnes en bonne santé, la HMA représente 70-80%, la HNA 1 représente 20-30% et la HNA 2 environ 2-5% de l'albumine totale (NASIF *et al*, 2018).

1.1.4.3. Fonction de transport

L'albumine a une capacité de liaison globale élevée en raison d'un certain nombre de sites de liaison divers répartis sur l'ensemble de la protéine et transporte de nombreux composés endogènes et exogènes (SIVERTSEN *et al*, 2014). De plus, il existe une grande variété de médicaments livrés à leurs organes/tissus cibles en se liant à l'albumine sérique (tableau I) (YANG *et al*, 2014).

Tableau I. Principaux ligands de l'albumine sérique humaine (ROCHU, 1986 ; YANG *et al*, 2014)

Origine	Ligands
Endogène	Acides aminés, acides gras, hormones, acides biliaires, bilirubine, carotène, hémine, thyroxine.
Exogène	Ions métalliques : Ca ²⁺ , Cd ²⁺ , Cu ²⁺ , Ni ²⁺ , Pb ²⁺ , Zn ²⁺ , Hg ⁺ , Ag ⁺ .
	Anions inorganiques : bromure, chlorure, iodure, phosphate.
	Colorants : fluorescéine, bleu de méthylène, bleu de bromophénol, vert de bromocrésol.
	Drogues : <ul style="list-style-type: none"> - antibiotiques : pénicillines, chloramphénicol, streptomycine ; - barbituriques : phénobarbital ; - analgésiques : aspirine, phénylbutazone ; - tranquillisants : chlorpromazine, diazépam ; - diurétiques : hydrofluméthiazide ; - anticoagulants : acénocoumarol, warfarine ; - hypoglycémiant : tolbutamide ; - agents radio-opaques : iodipamide ; - glycosides cardiaques : digitoxine, ouabaïne, quinidine ; - divers : amidopyrine, atropine, caféine, procaïne, théophylline.
	Divers : <ul style="list-style-type: none"> - acides gras ; - acide benzoïque ; - chloroforme ; - dextrans.

1.1.4.4. Fonction acido-basique

En raison de sa composition unique et de son abondance, l'albumine joue un rôle important dans la physiologie acido-basique. La molécule contient un certain nombre de résidus histidine,

chacun avec un pKa proche de 7.4, ce qui permet à la protéine de fonctionner comme un tampon sanguin.

Environ les deux tiers de l'écart anionique normal proviennent des protéines plasmatiques, et l'albumine avec sa charge négative à pH sérique normal est responsable de près de la moitié de cet écart. Par conséquent, les changements du taux d'albumine sérique peuvent contribuer à des modifications de l'équilibre acido-basique sérique. Ainsi, toute élévation du niveau d'albumine sérique provoque une augmentation de l'écart anionique (JOHN *et al*, 1991).

1.1.4.5. Activité anti-inflammatoire

L'albumine possède des effets anti-inflammatoires (MINCHIOTTI *et al*, 2019). En effet, il a été observé que la protéine module la libération de médiateurs de l'inflammation et inhibe sélectivement la molécule-1 d'adhésion des cellules vasculaires induite par les cytokines pro-inflammatoires (KUMAR *et al*, 2018).

1.2. Physiopathologie de l'albumine sérique humaine

La valeur physiologique d'albumine sérique se situe entre 35 et 50 g/l. Elle est légèrement inférieure chez la femme que chez l'homme et diminue modérément avec l'âge. Par contre, dans un contexte pathologique, le taux d'albumine dans le sang peut être anormalement bas ou élevé. Le premier cas est un type d'hypoprotéinémie ; l'hypoalbuminémie qui peut faire partie de la physiopathologie d'une maladie, ou être considérée comme un épiphénomène. Quant au deuxième cas défini par l'hyperalbuminémie, il se trouve être plus rarement observé (MARSHALL et BANGERT, 2005 ; ARQUES, 2011).

1.2.1. Hypoalbuminémie

L'hypoalbuminémie peut être divisée en trois catégories selon le degré du faible taux d'albumine sérique (tableau II). La division en catégories est d'une aide limitée car le chevauchement de maladies ne permet pas de tirer des conclusions solides de la gravité de l'hypoalbuminémie à une maladie spécifique. Cependant, en général, plus la maladie est grave, plus la concentration d'albumine sérique est faible (BALLMER, 2001).

Tableau II. Catégories d'hypoalbuminémie selon la sévérité de la diminution de l'albumine sérique (BALLMER, 2001)

Catégories d'hypoalbuminémie	Pathologies liées à l'hypoalbuminémie
Albumine sérique < 20 g/l	Syndrome néphrotique ; gastroentéropathie perdant des protéines ; état septique
Albumine sérique 20-23 g/l	Cirrhose du foie ; glomérulonéphrite
Albumine sérique 23-30 g/l	Réactions en phase aiguë, par ex. carcinome, infection ; malnutrition protéino-énergétique

1.2.1.1. Etiologies de l'hypoalbuminémie

De manière générale, l'hypoalbuminémie peut être consécutive à un défaut de synthèse hépatique, ou bien à une augmentation de l'extravasation vers le secteur interstitiel modifiant ainsi la distribution de la protéine. Elle peut aussi être due à une augmentation du catabolisme, ou encore une perte rénale, digestive, cutanée ou suite à une hémorragie (ARQUES, 2011 ; BALLMER, 2001). Chacun de ces phénomènes peut être associé à plusieurs pathologies.

Étant donné que l'albumine sérique a une longue demi-vie, une hypoalbuminémie secondaire à une synthèse réduite ou à une augmentation du catabolisme de l'albumine a tendance à se produire sur une période relativement longue allant de quelques semaines à quelques mois. De plus, comme seulement 20 à 30% des hépatocytes produisent de l'albumine à un moment donné, il existe une grande capacité de réserve pour la synthèse de l'albumine.

En revanche, la perte d'albumine induit des diminutions significatives des concentrations d'albumine sérique pouvant survenir en quelques heures. De même qu'une modification de la perméabilité capillaire peut entraîner une fuite rapide d'albumine dans l'espace interstitiel. Ainsi, des changements dans la distribution de l'albumine peuvent également entraîner le développement d'une hypoalbuminémie en quelques heures (MICHAEL et UHING, 2004).

1.2.1.1.1. Hypoalbuminémie par défaut de synthèse

1.2.1.1.1.1. Insuffisance hépatocellulaire

L'insuffisance hépatique se définit par une diminution des fonctions de la synthèse hépatique entraînant, à plus ou moins long terme, la formation de fibrose (DE LONLAY, 2013).

La cirrhose hépatique est la voie finale commune des maladies inflammatoires du foie d'origines différentes. Son développement est un processus continu allant de l'inflammation à la fibrose et finalement la destruction complète de l'architecture du parenchyme hépatique. Elle s'accompagne de modifications moléculaires des hépatocytes ainsi que celles de la synthèse des protéines d'origine hépatique notamment l'albumine (DIETRICH *et al*, 2016).

Chez les malades atteints de cirrhose présentant une insuffisance hépatique, l'hypoalbuminémie est fréquente. Au cours de celle-ci, elle est multifactorielle. Le foie étant le seul site de synthèse de l'albumine, la concentration plasmatique en albumine est réduite. Ainsi, le taux de synthèse absolu de l'albumine est diminué de 30 à 50% par rapport aux valeurs normales (BOCHATAY *et al*, 2015).

En outre, plusieurs autres étiologies impliquant un défaut de synthèse de l'albumine ont été mises en évidence, telles que les intoxications médicamenteuses (anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS)...) induisant une destruction du parenchyme hépatique (DOSSING et SONNE, 1993, THIEFIN et BEAUGERIE, 2004).

En plus de ces altérations quantitatives, des altérations qualitatives de l'albumine, telles que la capacité de transport et de détoxification, ont été rapportées chez des malades atteints de cirrhose. Ces altérations fonctionnelles sont d'autant plus marquées que la cirrhose est sévère et elles sont associées à une moins bonne survie (WEIGAND, 1977 ; BOCHATAY *et al*, 2015 ; ARTIGAS, 2016).

1.2.1.1.1.2. Malnutrition

Classiquement, dans la malnutrition de type marasme, le patient perd du poids mais maintient une albumine sérique normale. Toutefois, les infections aiguës ou les états

inflammatoires induisent une malnutrition à faible teneur en albumine, qui se trouve être typique d'un patient hospitalisé (WELLS et DUMBRELL, 2006).

Ainsi, la malnutrition protéino-calorique est clairement une cause potentielle de réduction de la synthèse d'albumine, celle-ci affecte la synthèse d'albumine au niveau de la transcription de l'ARN et par les mécanismes post-transcriptionnels (KAYSEN *et al*, 1995).

1.2.1.1.1.3. Malabsorption intestinale

Un état de carence en protéines notamment en albumine se développe souvent lors de troubles digestifs chroniques, tels que l'ulcère, la gastro-entérite, la colite ulcéreuse, la pancréatite ou les fistules gastro-intestinales. La similarité de ces pathologies réside dans l'action combinée des régimes de restriction, la perte d'appétit, l'insuffisance sécrétoire, la diarrhée et surtout la mauvaise absorption intestinale.

A cela s'ajoute le fait que l'hypoalbuminémie engendre un œdème intestinal, et que celui-ci s'accompagne toujours d'une difficulté accrue des fonctions d'absorption de la muqueuse, ce qui tend à l'établissement d'un cercle vicieux difficile à rompre (BICKEL, 1947).

1.2.1.1.2. Hypoalbuminémie par hypercatabolisme protidique

1.2.1.1.2.1. Infections

Les maladies parasitaires ou d'autres infections chroniques provoquent une hypoalbuminémie (SOETERS *et al*, 2019). Effectivement, le métabolisme et la concentration sérique d'albumine sont profondément modifiés en cas d'affections aiguës telles que les infections qui sont à l'origine d'une augmentation de son catabolisme (WILDE *et al*, 2019).

1.2.1.1.2.2. Cancer

Il est reconnu depuis longtemps que, chez les patients atteints d'un cancer avancé, la présence d'une hypoalbuminémie est associée à de mauvais résultats.

Dans le passé, on pensait que cette hypoalbuminémie était le résultat d'une déplétion nutritionnelle secondaire à la tumeur. Récemment, il a été postulé que la réduction de la concentration d'albumine est secondaire à la présence d'une réponse inflammatoire systémique. Avec sa demande accrue d'acides aminés spécifiques pour la synthèse des protéines en phase aiguë, elle favorise la dégradation des protéines corporelles disponibles, y compris l'albumine (AL-SHAIBA, 2004).

Il a également été prouvé que l'albumine est absorbée de l'interstitium par les cellules cancéreuses à prolifération rapide et qu'elle est dégradée par les organites cellulaires fournissant des acides aminés comme éléments constitutifs (SOETERS *et al*, 2019).

1.2.1.1.3. Hypoalbuminémie par une perte excessive

1.2.1.1.3.1. Perte rénale

1.2.1.1.3.1.1. Syndrome néphrotique

L'une des causes les plus fréquentes de perte d'albumine anormale est le syndrome néphrotique. En effet, il y a une perte prononcée d'albumine dans les urines allant jusqu'à 16 g par jour. De plus, selon la maladie rénale présente, jusqu'à 30% de la teneur en albumine plasmatique, peut être décomposée dans les cellules tubulaires (WEIGAND, 1977).

1.2.1.1.3.1.2. Insuffisance rénale

L'hypoalbuminémie est bien connue pour être un problème important chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale, où elle est l'un des prédicteurs les plus puissants de la mort et d'autres effets indésirables. Elle en reste d'ailleurs le marqueur nutritionnel le plus couramment utilisé chez les patients atteints de cette maladie (ZHANG, 2015).

1.2.1.1.3.2. Perte digestive

1.2.1.1.3.2.1. Entéropathies exsudatives

Les maladies gastro-intestinales sont fréquemment associées à une hypoalbuminémie. S'il semble clair que l'altération de la nutrition joue le rôle le plus important dans l'abaissement du taux de synthèse d'albumine, la perte intestinale de plasma et de protéines plasmatiques peut être significative dans certains troubles.

L'intestin a été suggéré comme un site de catabolisme de l'albumine, durant lequel deux mécanismes principaux sont responsables de l'augmentation de la perte intestinale : le blocage des lymphatiques et l'inflammation aiguë (ROTHSCHIL, 1988). Dans les deux cas, la fuite protéique peut être considérable (VALDIGUIE, 2000).

1.2.1.1.3.3. Perte cutanée

1.2.1.1.3.3.1. Brûlures graves

L'hypoalbuminémie est de survenue pratiquement constante au cours de la brûlure. La brûlure grave détermine une réponse inflammatoire et une agression oxydative importantes. Elle est à l'origine d'une réaction œdémateuse locale qui se généralise lorsque la surface cutanée lésée dépasse 30 % de la surface corporelle totale. Au cours de l'atteinte thermique, plusieurs facteurs interviennent dans la genèse de l'hypoalbuminémie à savoir un transfert hors de l'espace intravasculaire, dans le liquide d'œdème interstitiel et une fuite exsudative par les brûlures. C'est l'altération de la perméabilité capillaire qui est à l'origine d'une fuite protéique plasmatique importante (STEPHANAZZI, 2006).

1.2.1.1.4. Hypoalbuminémie par modification de la distribution

1.2.1.1.4.1. Etats inflammatoires

Les états inflammatoires induisent invariablement une hypoalbuminémie. En effet, l'inflammation augmente l'échappement capillaire ainsi que la fuite de l'albumine sérique avec d'autres solutés plasmatiques. Ceci provoque l'expansion de l'espace interstitiel et donc l'augmentation du volume de distribution de l'albumine (GATTA, 2012 ; SOETERS *et al*, 2019).

1.2.1.2. Complications de l'hypoalbuminémie

L'albumine joue de nombreux rôles importants dans la circulation (KUBOTA *et al*, 2009). De ce fait, une corrélation entre la concentration d'albumine sérique et l'état sanitaire doit être attendue (LEVITT D.G. et LEVITT M.D., 2016). Ainsi, les complications potentielles et les répercussions d'une diminution de la concentration sérique d'albumine ne doivent pas être négligées (CONNER, 2016).

1.2.1.2.1. Hypocalcémie

Le calcium, minéral le plus abondant dans le corps humain, se trouve sous deux formes dans le sang. Une forme ionisée biologiquement active, et une forme liée aux protéines sériques, principalement l'albumine dont dépend sa concentration sérique (SORVA, 1992 ; MIR *et al*, 2016).

En effet, en présence d'une hypoalbuminémie, il y a moins de substrat pour la fixation du calcium, ce qui permet l'augmentation du pourcentage du calcium ionisé. Dans cette situation, les valeurs du calcium plasmatique peuvent sous-estimer les valeurs du calcium ionisé. Les concentrations du calcium sérique sont corrigées par rapport à une concentration d'albumine de 40 g/l, pour chaque g/l d'albumine au-dessus ou en dessous de cette valeur, le calcium est ajusté en l'abaissant ou en l'augmentant de 0.02 mmol/l (RANDO *et al*, 2014).

1.2.1.2.2. Œdèmes

Dans les situations d'hypoalbuminémie, un faible pool d'albumine circulante totale entraîne une diminution du volume plasmatique. A son tour, l'hypovolémie pourrait entraîner une augmentation de la production d'aldostérone, une diminution de l'excrétion du sodium et la formation d'un œdème (GILL *et al*, 1972).

L'équilibre normal entre les pressions hydrostatique et oncotique fait qu'il y a un flux liquidien net vers l'extérieur des capillaires au niveau du pôle artériel et un flux net vers l'intérieur au niveau du pôle veineux. De ce fait, les œdèmes peuvent être dus à une augmentation de la pression hydrostatique, à une augmentation de la perméabilité capillaire ou à une diminution de la pression oncotique plasmatique (figure 3). Cette diminution perturbe l'équilibre liquidien entre le plasma et l'espace interstitiel de sorte qu'il y a une diminution du retour du liquide interstitiel vers le sang au niveau de l'extrémité veineuse des capillaires (MARSHALL et BANGERT, 2005).

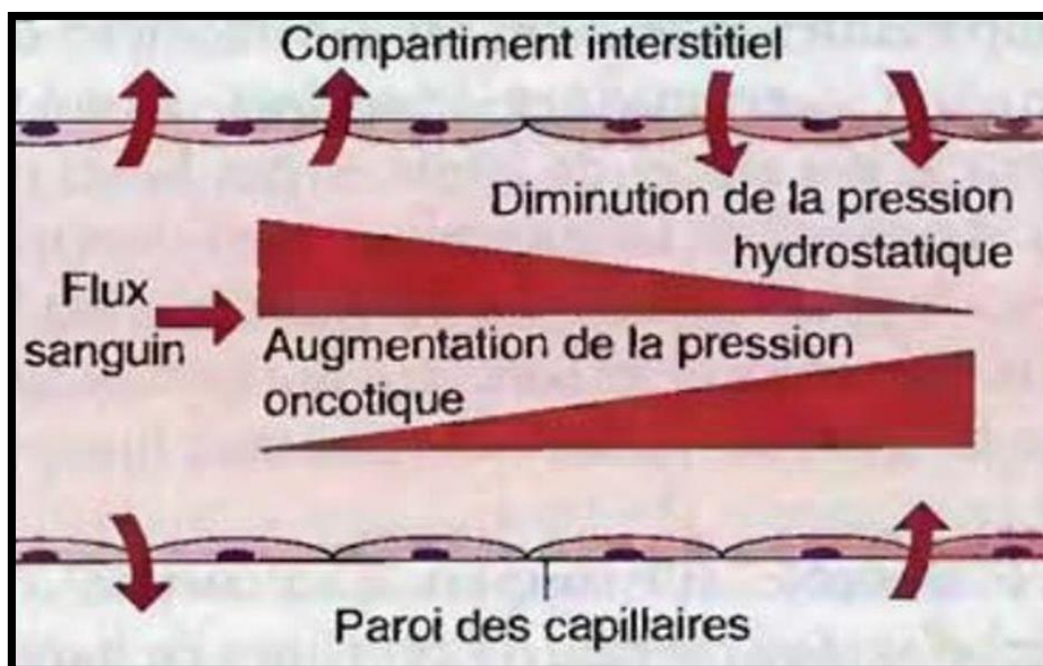


Figure 3. Equilibre normal des pressions hydrostatique et oncotique entre le plasma et le compartiment interstitiel (MARSHALL et BANGERT, 2005)

1.2.1.2.3. Risque de morbi-mortalité

Il existe une corrélation étonnamment forte entre la concentration d'albumine sérique et le risque de mortalité. Dans une grande variété de maladies, l'albumine est l'analyte sérique qui prédit le mieux un mauvais pronostic. L'albumine sérique prédit également la mortalité chez des personnes apparemment en bonne santé (LEVITT D.G. et LEVITT M.D., 2016).

1.2.2. Hyperalbuminémie

L'hyperalbuminémie est définie par la présence de taux élevés d'albumine dans le sérum avec des valeurs supérieures à 55 g/l (WANG *et al*, 2012). Elle est rencontrée dans les syndromes transitoires d'hémoconcentration suite à une déshydratation brutale ou un régime riche en protéines (VALDIGUIE, 2000 ; PARK *et al*, 2020).

Elle peut correspondre également soit à un artéfact, par exemple la conséquence d'une stase veineuse lors d'un prélèvement sanguin soit à une administration intraveineuse excessive d'albumine. La synthèse d'albumine est augmentée dans quelques états pathologiques, mais cela n'entraîne jamais d'hyperalbuminémie (MARSHALL et BANGERT, 2005).

1.2.3. Anomalies génétiques

Le gène de l'albumine montre un degré de polymorphisme de l'ADN significatif. 73 substitutions de nucléotides ont été signalées comme cause d'une variante circulante de l'albumine ou de sa proprotéine. Dans sa forme hétérozygote, cette affection est connue sous le nom d'alloalbuminémie ou bisalbuminémie. Dans 27 autres exemples, les variantes pathogènes provoquent un arrêt prématuré de la synthèse de l'albumine et conduisent à la condition connue sous le nom de l'analbuminémie congénitale (MINCHIOTTI *et al*, 2019).

1.2.3.1. Bisalbuminémie héréditaire

La bisalbuminémie est définie par la coexistence chez un même sujet de deux populations d'albumine sérique de mobilité électrophorétique différente. C'est une anomalie sans signes cliniques (GALEZOWSKI *et al*, 1997).

Le dépistage se fait sur l'électroprotéinogramme : existence de deux pics voisins et d'importance sensiblement égale dans la zone de l'albumine (figure 4). La fraction anormale est antigéniquement reliée à la protéine normale : donc l'immunoélectrophorèse donne souvent un arc à double courbure (POLONOVSKI, 1977).

Sur le plan de la vitesse électrophorétique, l'analyse comprend l'étude du type de la bisalbumine, selon son comportement par rapport à l'albumine commune : rapide, si elle migre plus rapidement que l'albumine normale, lente dans le cas contraire (GALEZOWSKI *et al*, 1997).

La transmission est monofactorielle autosomique codominante, le plus souvent hétérozygote et l'anomalie est fréquemment retrouvée chez d'autres membres de la famille. La bisalbuminémie est due à une mutation sur l'un des deux allèles qui régissent chacun la moitié de la synthèse de l'albumine. Elle peut être de type lent ou de type rapide. Une bisalbumine de type lent étant toujours héréditaire (GALEZOWSKI *et al*, 1997).

Remarque :

Par ailleurs, la bisalbuminémie peut se présenter sous une forme acquise. Toujours de type rapide, elle est transitoire (affirmée s'il y a bénéficié d'une électrophorèse antérieure normale ou si celle-ci se normalise après guérison de l'affection causale) (GALEZOWSKI *et al*, 1997). Elle peut avoir deux causes majeures :

- une « pseudobisalbuminémie » avec un aspect électrophorétique artéfactuel de bisalbuminémie dû à la migration de molécules interférentes au niveau de la zone habituelle de l'albumine ;
- une modification de la migration d'une partie de l'albumine. Celle-ci peut survenir dans deux circonstances principales : lors d'un traitement prolongé par un antibiotique du groupe des bêta-lactamines à fortes doses ou lors d'une affection pancréatique (LEFRERE *et al*, 2018 ; BISSAN *et al*, 2020).

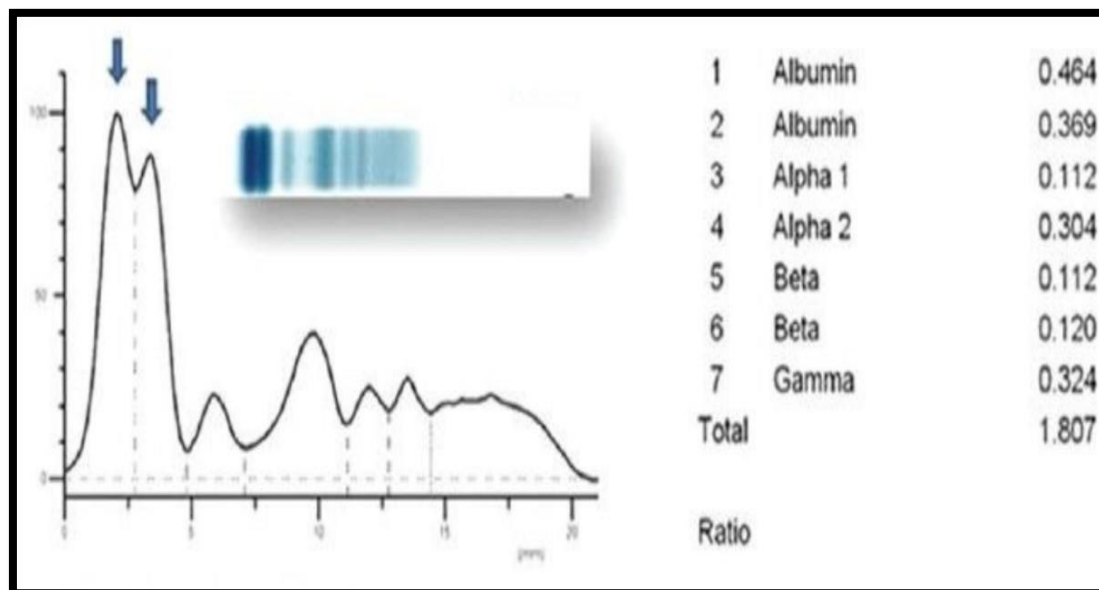


Figure 4. Tracé d'un densitomètre montrant deux pics dans la région de l'albumine chez un patient présentant une bisalbuminémie (CHHABRA *et al*, 2013)

1.2.3.2. Analbuminémie congénitale

Découverte par Bennhold en 1953 (TARNOKY, 1980), l'analbuminémie congénitale est une maladie rare à transmission autosomique récessive. Elle est causée par des mutations homozygotes ou hétérozygotes du gène codant l'albumine (la mutation la plus fréquente est la mutation Kayseri). Les personnes touchées ont une concentration fortement réduite, ou une absence totale, d'albumine sérique (AVERY *et al*, 1983 ; EYRAUD *et al*, 2019 ; MINCHIOTTI *et al*, 2019).

L'analbuminémie est généralement détectée par électrophorèse des protéines sériques et par des techniques d'immunochimie (figure 5). Toutefois, en raison de l'existence d'autres conditions dans lesquelles les concentrations d'albumine sont très faibles ou nulles, l'analyse du gène de l'albumine est nécessaire pour le diagnostic moléculaire (MINCHIOTTI *et al*, 2019).

La plupart des patients atteints présente des signes cliniques légers et quelques anomalies biologiques : une fatigue, une hypotension, des œdèmes et une concentration élevée de certaines

protéines plasmatiques. La pauvreté des manifestations cliniques est attribuée à une augmentation compensatrice de la biosynthèse d'autres protéines plasmatiques, notamment des globulines (EYRAUD *et al*, 2019).

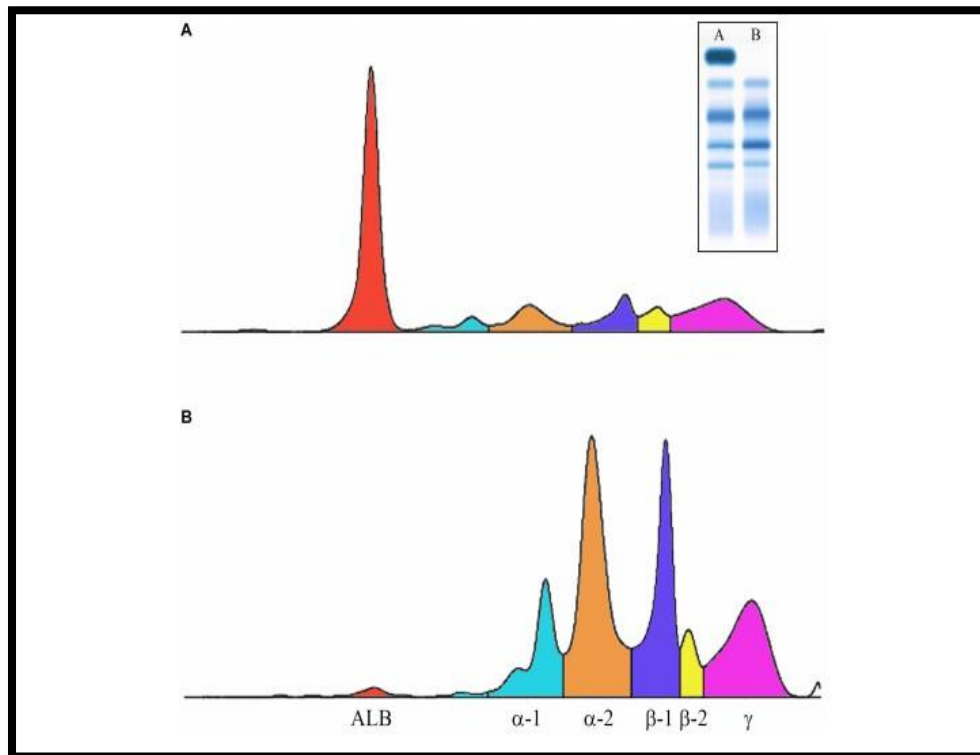


Figure 5. Électrophorèse capillaire des protéines sériques. (A) sujet normal ; (B) sujet analbuminique. Encadré : électrophorèse conventionnelle des protéines sériques (A, sujet normal ; B, sujet analbuminique) (MINCHIOTTI *et al*, 2019)

1.3. Dosage de l'albumine sérique humaine

L'albumine sérique est un marqueur de laboratoire important et largement utilisé. En effet, son dosage est l'un des tests les plus fréquemment demandés pour surveiller l'état des conditions sanitaires. Ainsi, il est crucial de mesurer l'albumine correctement et sans biais en respectant le protocole d'analyse (figure 6) (HELMERSSON-KARLQVIST *et al*, 2016 ; PARK *et al*, 2020).

1.3.1. Intérêt du dosage

L'albumine est considérée comme un indicateur clé lié à la santé et sa quantification dans les fluides biologiques est d'une grande importance pour le diagnostic et le pronostic. (WANG *et al*, 2012 ; LEE *et al*, 2019). Les concentrations sériques de cette protéine sont utilisées comme indicateur de la malnutrition, de l'état protéique et de l'altération de la fonction hépatique dans les examens cliniques de laboratoire courants. L'albuminémie sert aussi de marqueur de pronostic dans divers cancers, l'insuffisance rénale terminale, les patients gériatriques, les fractures de la hanche, de larges populations hospitalières et la population générale. Elle a également été incluse dans le score original APACHE pour l'évaluation des risques des patients en soins intensifs (KUBOTA *et al*, 2009 ; HELMERSSON-KARLQVIST *et al*, 2016).

Ce sont seulement les variations des protéines les plus abondantes (albumine et immunoglobulines) qui ont un effet significatif sur la concentration totale des protéines. De ce fait, le dosage de l'albumine sérique sert à vérifier si la survenue d'une hypoprotéïnémie est causée par des variations du taux d'albumine ou d'autres protéines sériques (MARSHALL et BANGERT, 2005).

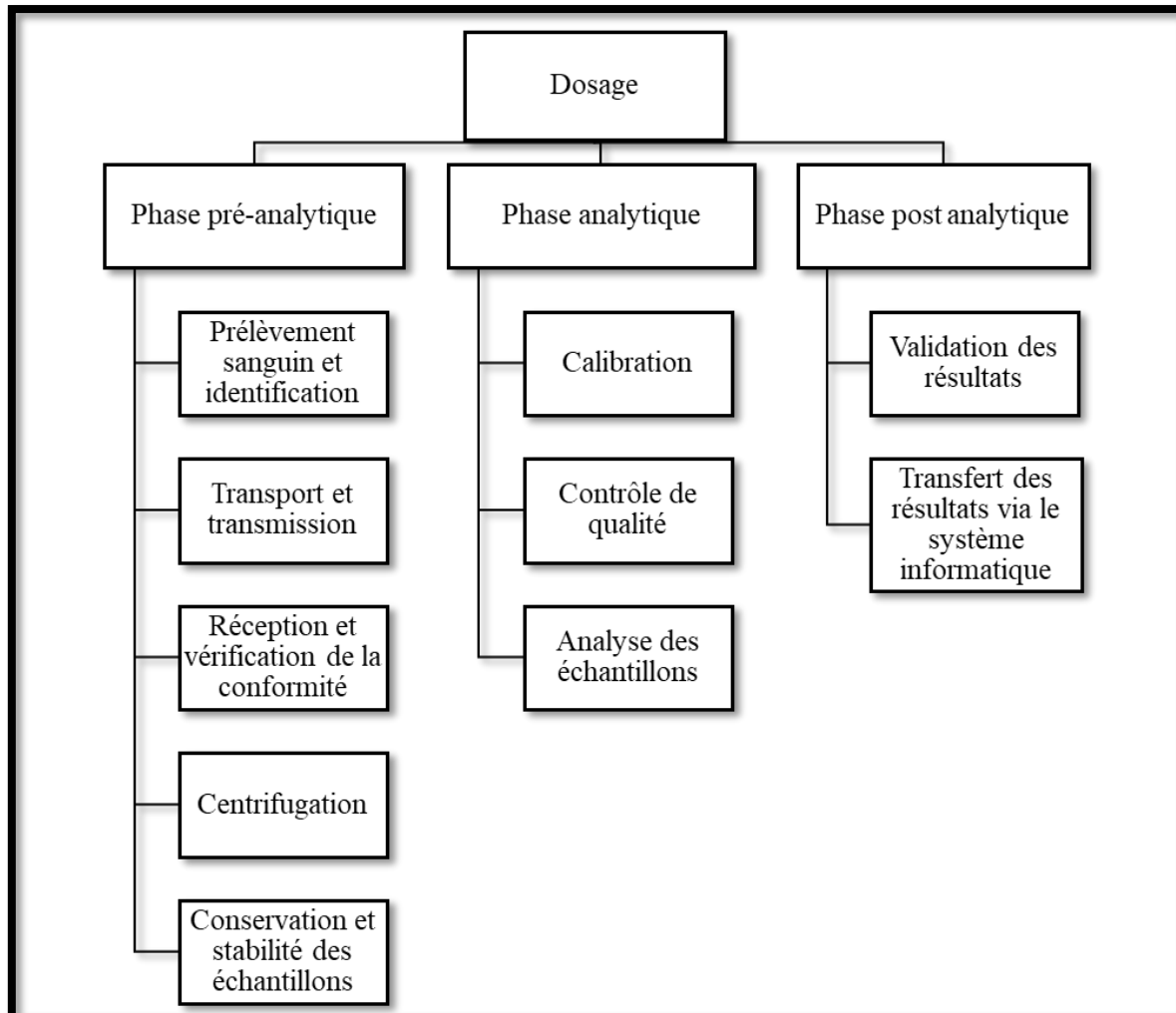


Figure 6. Protocole analytique du dosage de l'albumine sérique

1.3.2. Phase pré-analytique

1.3.2.1. Prélèvement sanguin et identification

Les prélèvements pour le dosage de l'albumine sérique s'agissent habituellement d'une prise de sang veineuse sur tube hépariné comme pour la plupart des analyses biochimiques, mais peut également être effectuée sur tube sec. Dans le cas où plusieurs échantillons doivent être prélevés successivement, le recueil dans l'ordre suivant est recommandé : tube sans additif (tube sec), tube citaté, tube hépariné, et enfin les tubes contenant de l'EDTA ou du fluorure sont prélevés en dernier. Cela permet d'éviter des interférences par transfert des additifs entre les tubes via l'aiguille ou le bouchon (DUCHASSAING, 1999).

Concernant l'utilisation du garrot, il est recommandé de relâcher avant de prélever, ou bien de limiter sa durée d'application (MEDAILLE *et al*, 2005). Et pour ce qui est de la diète, en

pratique, une diète de 12 heures est suffisante pour éviter toute variation significative lors du dosage des différents constituants biochimiques sanguins dont l'albumine (MEDAILLE *et al*, 2005).

1.3.2.2. Transport et transmission

D'une manière générale, le sang total se conserve environ 6 à 8 heures à température ambiante, c'est-à-dire entre 15 et 22°C. Ainsi, l'acheminement des tubes de prélèvement au laboratoire exécutant l'analyse doit être effectué dans les conditions de l'environnement proches de cette moyenne, tout en les protégeant des chocs, dans le but de réduire les risques d'hémolyse. Celle-ci induit une modification de la concentration des constituants sanguins (DUCHASSAING, 1999).

1.3.2.3. Réception et vérification de la conformité

Les échantillons provenant des différents services doivent être accompagnés d'une fiche ou ordonnance contenant les renseignements suivants : le nom, le prénom, l'âge et le sexe du patient ainsi que la prescription médicale des examens biologiques demandés (DUCHASSAING, 1999 ; TOGNIE *et al*, 2002 ; BARBIER *et al*, 2010).

Le personnel du laboratoire doit également s'assurer que l'échantillon reçu est conforme aux critères de qualité déterminés pour l'analyse demandée avant l'exécution de celle-ci (type d'anticoagulant, quantité du prélèvement, spécimen hémolysé) (Anonyme 3, 2010). Ainsi, selon la norme NF EN ISO 15189, le laboratoire doit disposer d'une procédure documentée précisant les critères d'acceptation et de rejet des échantillons (nature des tubes, volume, horaire, température de transport...) (GENDT, 2009).

1.3.2.4. Centrifugation

Au laboratoire médical, la centrifugation complète est une étape nécessaire et importante dans le traitement du sang. Elle est principalement utilisée pour séparer le plasma ou le sérum à partir de prélèvements sanguins. Une centrifugation optimale doit être assez intense pour permettre une sédimentation totale des cellules tout en étant suffisamment douce pour ne pas lyser les cellules sanguines. D'une manière générale, les indications sont les suivantes :

- sérum : après coagulation complète (au minimum 30 minutes à température ambiante, le temps peut être prolongé si le patient est sous anticoagulant), centrifuger le tube entre 1300 et 2500 g pendant 10 à 15 minutes. Certains tubes avec gel séparateur contiennent un activateur de coagulation et pourront être centrifugé moins longtemps entre, 2000 – 4000 g ;
- plasma : centrifuger le tube entre 1300 et 3000 g pendant 5 à 15 minutes, ceci peut être fait immédiatement après le prélèvement (ZHENG *et al*, 2013 ; VERNEZ et KESSELER, 2017).

1.3.2.5. Conservation et stabilité des échantillons

La stabilité des différents éléments biologiques varie selon l'élément à analyser, le temps et les conditions de conservation. Dans le cas des échantillons destinés au dosage de l'albumine, un échantillon original non stabilisé peut être conservé 02 jours, entre deux 02 et 25 C° quant

au plasma ou sérum séparé et stabilisé, ils peuvent être conservés 07 jours de 18 à 25 C°, 01 mois de 2 à 8 C°, ou bien 04 mois à -20 C° (Anonyme 3, 2010).

La conservation des échantillons doit être effectuée dans des conditions garantissant la stabilité des échantillons dans le cas d'une éventuelle ré-analyse ou l'ajout d'une analyse complémentaire (GENDT, 2009).

1.3.3. Phase analytique

1.3.3.1. Calibration

L'examen des courbes d'étalonnage constitue un élément très pertinent pour évaluer le bon fonctionnement d'un système analytique (VASSAULT *et al*, 2011). Ces systèmes de mesure doivent être étalonnés selon un programme préétabli, qui vérifiera en outre la justesse de ces systèmes. Ce programme doit être conçu et appliqué afin de garantir la traçabilité des mesures par rapport au système international ou toute autre référence (Anonyme 4, 2010).

Des valeurs seuils nationales ou internationales sont appliquées lors de l'utilisation de biomarqueurs tels que l'albumine pour l'évaluation des risques et il est donc important que le calibrage des méthodes utilisées pour fixer les valeurs seuils et la méthode locale ne diffère pas (HELMERSSON-KARLQVIST, 2016).

1.3.3.2. Contrôle de qualité

Le Contrôle Qualité est un élément majeur du système de gestion de la qualité. Il contrôle les processus liés à la phase analytique et permet de détecter les erreurs. Il est effectué grâce aux contrôles qui sont des substances qui contiennent une quantité établie de l'analyte sous forme mesurable. Son but est la validation de la fiabilité du système d'analyse et l'évaluation de l'exécution de l'opérateur et les conditions environnementales qui peuvent avoir un impact sur les résultats (Anonyme 1, 2009).

L'évaluation de l'incertitude de mesure des analyses est, si cela est possible et pertinent, une exigence de la norme NF EN ISO 15189 (GENDT, 2009).

Pour effectuer un contrôle sur un système analytique, il est nécessaire de le qualifier avant son utilisation. Ceci permet d'obtenir les données sur le nouveau lot de contrôle, notamment une valeur de la moyenne et les intervalles d'acceptation du laboratoire.

Le contrôle fournit aux techniciens et aux biologistes des données permettant de vérifier la maîtrise du processus analytique et un rendu de résultats fiables indispensables à des fins diagnostiques. Pour cela le contrôle doit satisfaire certaines conditions que voici :

- la quantité de l'analyte présente dans les contrôles devrait être proche des niveaux pour lesquels une décision médicale est prise ;
- les contrôles devraient avoir la même consistance et les mêmes caractéristiques que les échantillons des patients ;
- le contrôle doit encadrer chaque série d'analyse. On peut considérer d'emblée que les éléments suivants marquent la fin d'une série : nouvelle calibration, nouveau lot de réactif, nouveau réactif (si reconstitution), intervention ou maintenance sur l'automate modifiant le système analytique (Anonyme 1, 2009 ; GIANNOLI *et* SZYMANOWICZ, 2011).

1.3.3.3. Analyse des échantillons

Après tri et évaluation de la conformité des prélèvements, les échantillons sont programmés sur support informatique afin de pouvoir procéder à l'analyse. Cet enregistrement, doit contenir tous les renseignements au sujet de l'identité du patient, du prescripteur, des analyses prescrites ainsi que la nature de l'échantillon (Anonyme 3, 2010).

L'enregistrement des analyses précitées permet l'édition d'étiquettes à code-barres qui seront portées sur les tubes afin qu'ils soient reconnus par l'automate lors de leur lecture (ANNETTE-REISCH *et al*, 2010)

Les méthodes analytiques conseillées sont celles qui ont été publiées dans des manuels bien établis et faisant autorité, dans des textes ou des journaux revus par des experts. Si des méthodes internes sont utilisées, elles doivent être validées de manière appropriée pour l'utilisation prévue et parfaitement documentée (Anonyme 4, 2010).

1.3.3.4. Méthodes de dosage

De nombreuses méthodes (figure 7) sont utilisées dans les laboratoires de chimie clinique pour établir la concentration d'albumine sérique (MINCHIOTTI *et al*, 2019).

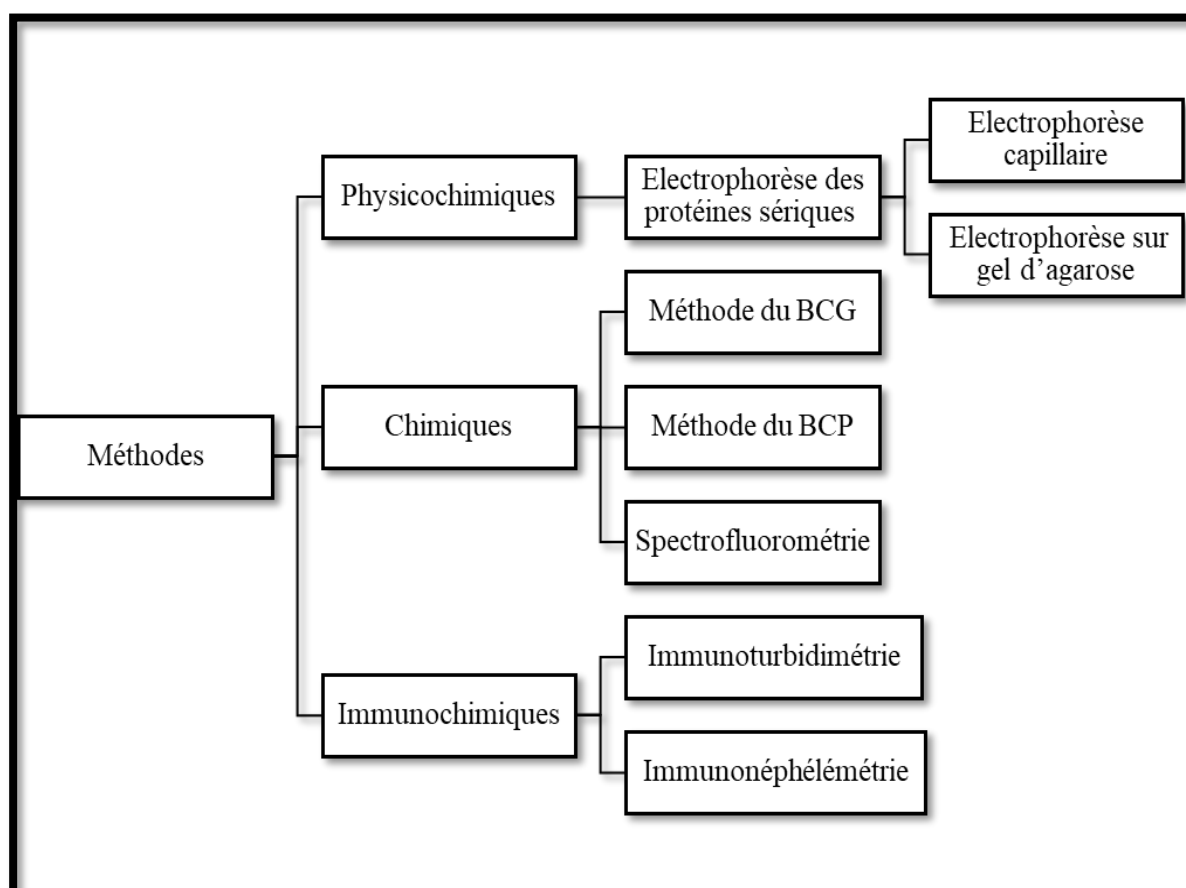


Figure 7. Schéma illustrant les différentes méthodes de dosage de l'albumine sérique

1.3.3.4.1. Méthodes physicochimiques

Les méthodes physicochimiques de mesure quantitative de l'albumine sérique se répartissent en deux catégories, à savoir la précipitation saline et l'électrophorèse des protéines

sériques. Les procédures basées sur la précipitation des protéines sériques par le sel ne présentent plus qu'un intérêt historique (HILL, 1985).

1.3.3.4.1.1. Électrophorèse des protéines sériques

L'électrophorèse (EP) des protéines sériques est un examen biologique fréquemment prescrit pour la mise en évidence d'anomalies qualitatives et/ou quantitatives des protéines (BISSAN *et al*, 2020).

Il existe un grand nombre de techniques électrophorétiques mais au laboratoire de biologie médicale il n'en existe que deux qui sont adaptées au fractionnement analytique des protéines sériques : l'EP sur gel d'agarose (EPGA) d'une part et l'EP en veine liquide au sein d'un capillaire de silice fondu (EC) d'autre part. Par ailleurs, en vue de sa résolution élevée, l'EC est la plus utilisée (CELLIER *et al*, 2018).

Quelle que soit la méthode utilisée, la séparation des protéines se fait en fonction de leurs caractéristiques physicochimiques propres et des caractéristiques du milieu dans lequel se déroule la séparation. Ceci aboutit à l'individualisation de 5 fractions, avec de l'anode à la cathode la fraction albumine qui inclut la fraction pré-albumine, puis les fractions des globulines α_1 , α_2 , β , cette dernière éclatée en β_1 et β_2 , et enfin γ . Ceci se fait dans des conditions standardisées de force ionique, pH, durée et intensité du courant appliqué (CELLIER *et al*, 2018 ; LEFRERE *et al*, 2018).

Dans la technique d'EPGA, la révélation des protéines se fait par l'utilisation d'un colorant. Par ailleurs, la quantification des différentes fractions obtenues dont celle de l'albumine est effectuée par densitométrie où la coloration est proportionnelle à la concentration de la protéine (figure 8) (EMILE, 2013).

En EC, la quantification se fait directement par une mesure en ligne de l'absorption à la cathode à des longueurs d'ondes situées dans la région du maximum d'absorption de la liaison peptidique (200 nm) (EMILE, 2013 ; CELLIER *et al*, 2018).

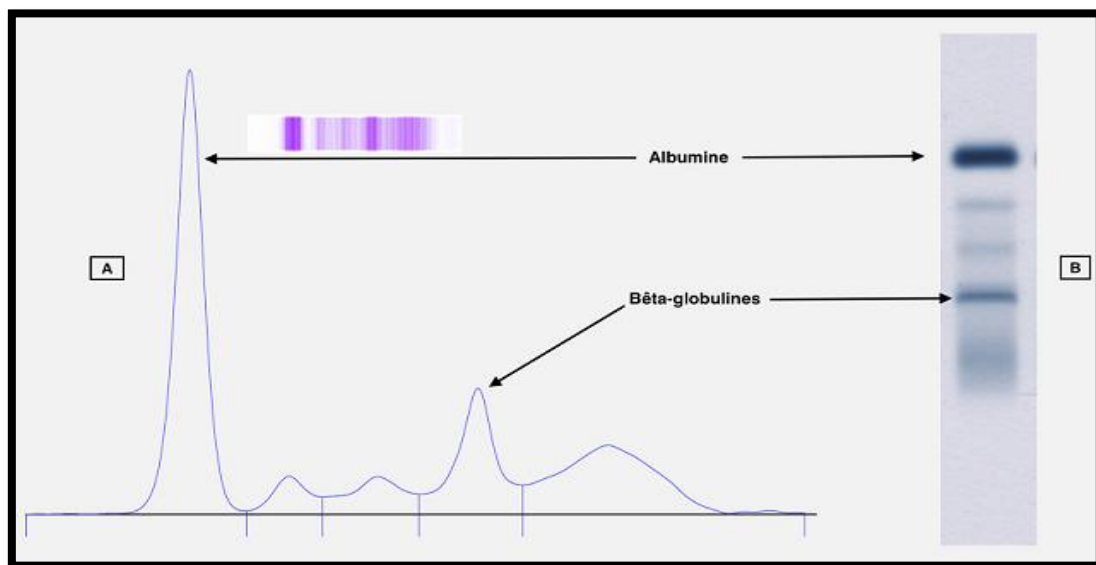


Figure 8. Électrophorèse des protéines sériques sur gel d'agarose (HYDRASYS, SEBIA) : A) électrophorégramme obtenu par analyse densitométrique du gel coloré et séché ; B) électrophorèse sur gel d'agarose (BISSAN *et al*, 2020)

1.3.3.4.2. Méthodes chimiques

Les méthodes chimiques de détermination de l'albumine sérique sont basées sur la liaison de celle-ci avec des colorants. Elles sont rapides et peu coûteuses. Avant, on utilisait le colorant anionique HABA 3 (acide 2 (4'-hydroxybenzèneazo) -benzoïque) pour ce dosage, mais il a été affecté par de nombreux interférents notamment la bilirubine. Par la suite, l'utilisation du BCG a éliminé ces problèmes mais a produit des lectures d'absorbance qui ont augmenté avec le temps. La spécificité pour l'albumine s'est améliorée lorsque le BCP a été introduit comme colorant de liaison (AFFONSO et LASKY, 1985).

1.3.3.4.2.1. Méthode au BCG

Dans une méthode colorimétrique, le BCG a été introduit en tant que colorant spécifique de l'albumine. Depuis, ce dernier est toujours utilisé dans le monde entier en raison de son moindre coût (DOUMAS *et al*, 1971 ; HILL, 1985 ; UENO *et al*, 2013).

De nombreux rapports démontrent que le BCG manque de spécificité et que les concentrations d'albumine peuvent être largement surestimées dans les échantillons de patients. Mais par la suite, on y a remédié par la mesure de l'absorbance immédiatement après le mélange du sérum et du réactif, empêchant ainsi la liaison d'autres protéines sériques.

Un temps de réaction de 10 min a été choisi pour la méthode BCG durant laquelle la relation absorbance-concentration reste linéaire jusqu'à 6 g/dl d'albumine (DOUMAS *et al*, 1971 ; DOUMAS et PETERS, 1997 ; HILL, 1985).

Une spécificité améliorée a également été obtenue par un réactif BCG modifié contenant 0,3 mmol/l de BCG, 50 mmol/l de tampon succinate, pH 4,20 et 8 ml/l de Brij-35 à 30% comme surfactant pour minimiser la formation de précipitant. Ou encore par addition de NaCl (0,8 mol/l) comme surfactant au réactif BCG (HILL, 1985 ; LASKY *et al*, 1985 ; DOUMAS et PETERS, 1997).

1.3.3.4.2.2. Méthode au BCP

La technique de liaison au BCP pour la détermination de l'albumine dans le sérum a été introduite par LOUDEFB *et al* (HARFF, 1983). Le BCP se lie uniquement à l'albumine et la liaison est immédiate. Mais il a un coefficient d'extinction molaire plus faible avec des formes liées d'albumine. Par conséquent, la méthode BCP est moins précise et a tendance à sous-estimer l'albumine dans certaines conditions anormales, telles que l'augmentation de l'albumine liée à la bilirubine (HILL, 1985 ; PARK *et al*, 2020).

Par contre, le test BCP modifié (mBCP) développé par la suite présente une spécificité supérieure pour l'albumine et réagit de la même manière avec les différentes formes de celle-ci. Ce dernier contient du sodium dodécylsulfate et 5,5'-dithiobis (acide 2-nitrobenzoïque). Avec ces modifications, le test mBCP donne des valeurs stables dans diverses conditions de stockage des échantillons. Cependant, cette méthode mBCP n'a pas encore été diffusée dans le monde entier (UENO *et al*, 2013). De plus, la plage d'indicateur de pH efficace pour ce réactif est de 5,2 à 6,8 (AFFONSO et LASKY, 1985).

1.3.3.4.2.3. Spectrofluorométrie

Des méthodes améliorées sont en cours de développement pour surmonter les limites des méthodes actuelles. Parmi ces méthodes on retrouve la détection par fluorescence sensible et

sélective de l'albumine sur la base de la liaison spécifique. Le principe de la méthode est basé sur la mesure de la fluorescence émise par le marqueur qui est proportionnelle à la concentration de la protéine (VALDIGUIE, 2000).

En comparaison avec d'autres méthodes de détection, celles-ci ont l'avantage d'être simples, non invasives et donnent une réponse rapide en temps réel (LUO *et al*, 2018 ; LEE *et al*, 2019 ; PARK *et al*, 2020).

Nombreux types de fluorophores sont utilisés tels que le tétraphényléthylène, le colorant squaraïne, la fisétine ou encore les dérivés de thiéno [3,2-b] pyridine-5 (4H) -one fluorescents (LUO *et al*, 2018 ; LEE *et al*, 2019 ; PARK *et al*, 2020).

1.3.3.4.3. Méthodes immunochimiques

Les méthodes de référence pour la mesure de l'albumine sont les tests immunochimiques liés à la néphélométrie ou à la turbidimétrie. Ces méthodes spécifiques reposent sur les phénomènes de diffusion de la lumière dans un milieu trouble, du fait de la précipitation antigène-anticorps entre l'albumine et son anticorps spécifique (VALDIGUIE, 2000 ; PARK *et al*, 2020).

1.3.3.4.3.1. Immunoturbidimétrie

L'immunoturbidimétrie est la méthode couramment utilisée pour le dosage des protéines spécifiques sur la plupart des automates commercialisés à l'heure actuelle ; elle met en jeu des procédés pratiques et est globalement plus économique que l'Immunonéphélométrie.

La turbidimétrie permet d'évaluer la diminution d'intensité de la lumière incidente lorsqu'elle traverse le milieu trouble, la lumière transmise étant mesurée dans la même direction que la lumière incidente (VALDIGUIE, 2000 ; THUILLIER *et al*, 2008).

1.3.3.4.3.2. Immunonéphélométrie

L'Immunonéphélométrie est considérée comme l'étalon-or pour quantifier les protéines dont l'albumine. Cette méthode sensible permet d'effectuer des dosages dans la gamme de concentrations de l'ordre du mg/l.

Le principe de la néphélométrie repose sur l'évaluation de la diffusion de la lumière sur les particules du milieu trouble, qui dépend de la taille des particules, de leur indice de réfraction, de la longueur d'onde de la radiation incidente, émise ou non par un laser. La lumière diffusée est mesurée dans une direction différente de celle de la lumière incidente, avec un angle variable suivant les appareils du commerce (VALDIGUIE, 2000 ; THUILLIER *et al*, 2008, PUISSANT-LUBRANO, 2018).

1.3.3.4.4. Interférences

Toute méthode de dosage peut avoir ses résultats erronés sous l'effet d'interférences analytiques sources potentielles de facteurs confondants. Celles-ci dépendent de la méthode utilisée pour le dosage de la protéine. Parmi ces interférences, on retrouve :

- l'hyperlipémie interfère de façon positive sur le dosage de l'albumine avec les méthodes colorimétriques et le Capillary ;
- l'augmentation de la bilirubine libre induit un épaissement au niveau de la base du pic de l'albumine pour revêtir un aspect de bisalbuminémie acquise en EC ;

- l'administration prolongée et à dose élevée des antibiotiques de la classe des β -lactamines confère à l'albumine un aspect électrophorétiques de bisalbuminémie acquise en EP (ALI *et al*, 2014 ; ALI *et al*, 2015 ; CELLIER *et al*, 2018) ;
- dans les méthodes immunochimiques, une réaction croisée est susceptible de se produire suite à un défaut de spécificité de l'anticorps et à l'existence de cross-réactants de structure identique ou apparentée (BAUDIN et PILON, 2019).

Par ailleurs, d'une manière générale, l'hémolyse et l'ictère (bilirubine conjuguée) des plasmas n'interfèrent pas sur la mesure de l'albumine avec les méthodes colorimétriques et l'EP (ALI *et al*, 2014 ; ALI *et al*, 2015).

Ces particularités peuvent être détectées soit par l'œil de l'opérateur, soit par le système d'alarme de l'analyseur automatique ou être signalées par le prescripteur. L'utilisation des systèmes analytiques susceptibles de quantifier les interférences visibles les plus fréquentes est recommandée (VASSAULT *et al*, 2011).

1.3.4. Phase post analytique

1.3.4.1. Résultats

L'expression des résultats doit être précise, univoque et consignée en unités SI ou en unités traçables par rapport aux unités SI si nécessaire. Les comptes rendus d'analyse doivent comporter : les résultats d'analyse et leur interprétation si nécessaire, les valeurs de référence ainsi que la méthode d'analyse et les réactifs utilisés chaque fois qu'ils peuvent influencer sur l'expression du résultat (Anonyme 4, 2010).

Des variations physiologiques existent en fonction de l'âge et du sexe. L'albumine atteint un taux maximal vers l'âge de 25 ans pour les hommes. Les concentrations sériques observées pour l'homme sont un peu plus élevées que celles de la femme. Après 30 ans, une décroissance lente s'amorce et au-delà de 65 ans le taux de l'albumine est sensiblement identique dans les deux sexes (tableau III). Il existe également une légère diminution de synthèse de l'albumine sous l'effet d'une hyperœstrogénie, en particulier lors de la grossesse. L'œstrogénothérapie diminue légèrement et de façon inconstante l'albumine (KEDROUSSI, 2015).

Tableau III. Valeurs normales de l'albumine dans le sang (KEDROUSSI, 2015)

Catégories	Hommes (g/l)	Femmes (g/l)
Nouveau-né	34-42	34-42
1 mois-3 ans	38-47	38-47
4-16 ans	39-49	39-49
17-50 ans	40-50	38-48
51-80 ans	37-47	35-45
>80 ans	37-47	35-45

1.3.4.2. Validation

La validation des résultats est double : elle comporte la validation analytique, qui peut être réalisée par le technicien de laboratoire ou le biologiste, et la validation biologique, qui engage la responsabilité exclusive du médecin ou bien pharmacien biologiste.

La validation comporte la vérification de la conformité des conditions d'exécution aux procédures et tient compte notamment des résultats obtenus avec les échantillons de contrôle et de la compatibilité des résultats avec la physiopathologie ainsi qu'avec les renseignements cliniques, thérapeutiques, nutritionnels et environnementaux (VASSAULT *et al*, 2010).

1.3.4.3. Transfert des résultats via le système informatique

Cette opération consiste à transférer les séries de résultats de l'analyseur automatique vers le système d'information du laboratoire et donc de s'assurer que toutes les étapes du processus ont été accomplies conformément aux exigences définies (VASSAULT *et al*, 2010).

La communication des résultats se fait, pour chaque examen, dans le délai que permet l'état de l'art de la phase analytique (Anonyme 2, 2014).

II. Matériel et méthodes

Le travail expérimental que nous avons réalisé consiste en une étude comparative à visée analytique portant sur le dosage de l'albumine sérique humaine par deux méthodes différentes. Cette étude a eu lieu au niveau du laboratoire de Biochimie (figure 9) du CHU Nedir Mohamed de Tizi Ouzou et ceci pendant la période allant du 19 février 2020 au 13 mars 2020.

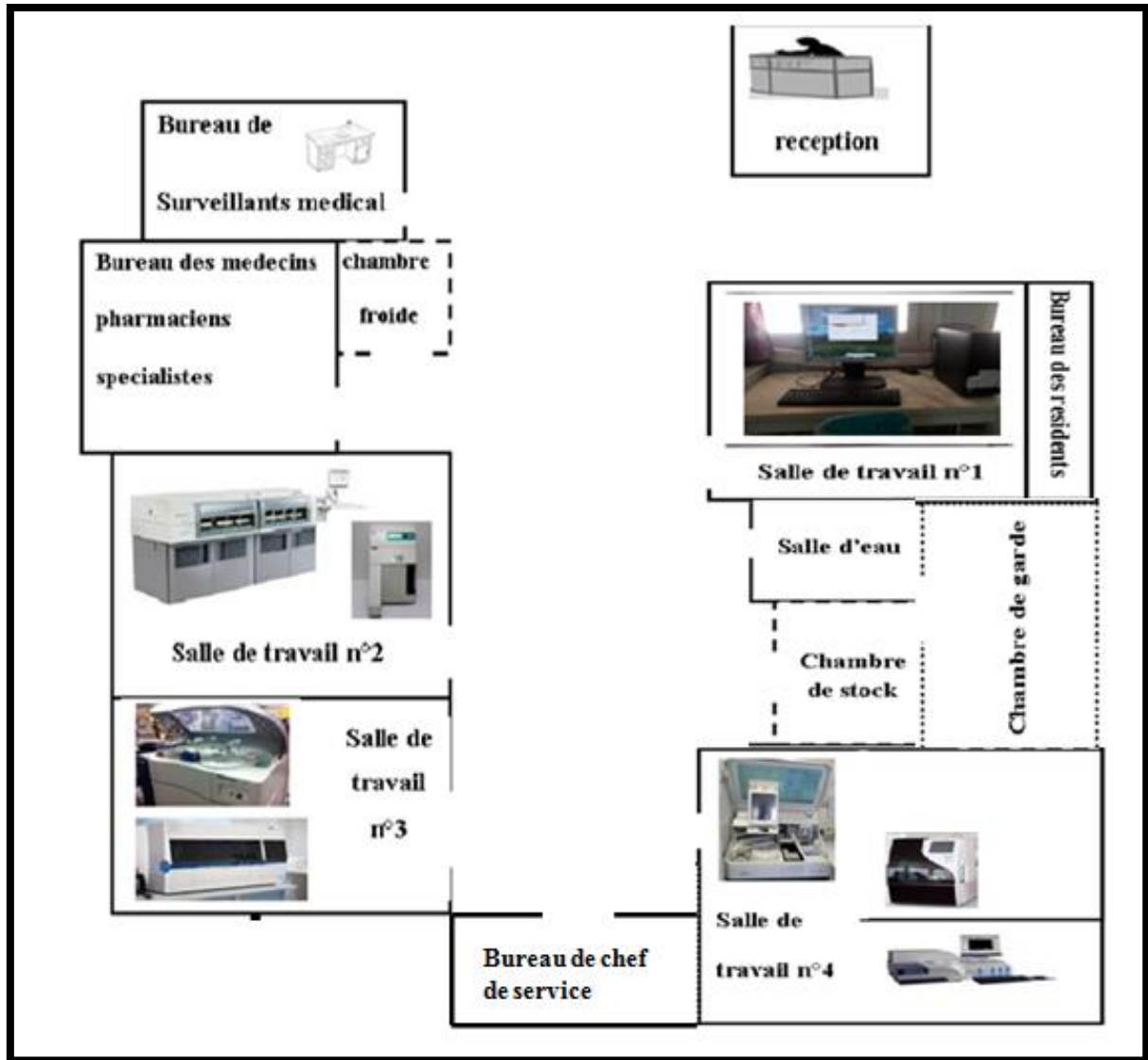


Figure 9. Disposition du laboratoire de Biochimie (CHU de Tizi Ouzou)

2.1. Matériel

2.1.1. Analyseurs

2.1.1.1. ADVIA® 1800

L'analyseur biochimique ADVIA®1800 (figure 10) est un appareil clinique automatisé appartenant à la firme SIEMENS. Il permet d'effectuer des analyses de sérum, de plasma ou d'urine d'origine humaine en mode d'accès aléatoire, échelonné et urgent, avec un rendement de 1200 analyses photométriques par heure et 600 analyses électrolytiques par heure. Cet analyseur n'est utilisé que dans un but de diagnostic *in vitro*.

2.1.1.2. ARCHITECT® ci4100

L'analyseur ARCHITECT® ci4100 (figure 11) est un automate appartenant à la firme Abbott. C'est un analyseur intégré comprenant les analyseurs ARCHITECT® c4000 et ARCHITECT® i1000SR qui constituent une seule station de travail. Il s'agit d'un système analytique entièrement automatique d'analyses chimiques et immunologiques.

Les modules d'analyse réalisent la totalité des opérations du traitement de l'échantillon, depuis le prélèvement jusqu'à la lecture finale. Ils sont conçus pour la détermination quantitative de substances présentes dans les fluides corporels dans le but d'établir un schéma d'anomalies.

L'analyseur c4000 est la partie de l'automate employée pour cette étude. Il s'agit d'un analyseur de chimie clinique ouvert, entièrement automatique à accès continu et aléatoire qui permet le traitement prioritaire des échantillons. Il est doté de deux modules d'analyse : un module de potentiométrie (ionogramme) et un module de spectrophotométrie.

La fiche technique de chacun des automates est décrite dans les annexes 1 et 2.

2.1.1.3. Principes de fonctionnement

Les deux analyseurs présentent différents principes de fonctionnement. Dans cette étude, nous avons eu recours au principe photométrique. Celui-ci repose sur la mesure de la quantité de lumière absorbée par les liquides contenus dans des cuvettes réactionnelles. Il est basé sur le fait que les substances colorées absorbent une partie du spectre lumineux. A cet effet, un rayonnement traverse les liquides réactionnels (échantillons et réactifs), par la suite le spectrophotomètre mesure la densité optique. Les mesures sont effectuées soit lorsque le réactif est entièrement consommé et que la réaction atteint une stabilité (dosages en point final) ou bien lorsque le réactif atteint une cinétique stable (dosages cinétiques).



Figure 10. Photographie de l'analyseur ADVIA® 1800



Figure 11. Photographie de l'analyseur ARCHITECT® ci 4100

2.1.2. Autre matériel

Pour les besoins de la présente étude, des centrifugeuses et du petit matériel (tubes à essai ; eppendorfs ; portoirs ; micropipettes ; embouts ; gants et gaz) ont aussi été utilisés.

2.2. Méthodes

2.2.1. Principe de dosage de l'albumine

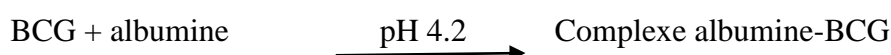
2.2.1.1. Dosage sur l'analyseur ADVIA® 1800

Le système de biochimie ADVIA® 1800 effectue une analyse quantitative pour le dosage de la concentration de l'albumine dans le sérum/plasma humain avec le colorant BCG.

La méthode albumine par BCG est basée sur la méthode de Doumas, Watson et Biggs, qui repose sur la liaison de l'albumine à un colorant, le vert de bromocrésol (BCG) en solution.

L'albumine présente dans le sérum ou le plasma se lie de façon quantitative au BCG pour former un complexe albumine-BCG en milieu acide, qui est mesuré au point de virage de la réaction à 596-694 nm.

➤ Equation de la réaction



2.2.1.2. Dosage sur l'analyseur ARCHITECT® ci4100

Le dosage de l'albumine sur cet analyseur est effectué par la méthode au BCP. Celle-ci est conçue pour mesurer l'albumine directement dans le sérum ou le plasma humain sans aucun prétraitement.

La procédure d'albumine BCP est basée sur la liaison du bromocrésol violet spécifiquement avec l'albumine humaine pour produire un complexe coloré. L'absorbance du complexe à 604 nm est directement proportionnelle à la concentration d'albumine dans l'échantillon.

Il faut noter que les échantillons (sérum ou plasma) dont les valeurs d'albumine dépassent 110 g/l sont marqués et peuvent être dilués à l'aide du protocole de dilution automatisé ou de la procédure de dilution manuelle.

Si on emploie le protocole de dilution automatisé, le système effectue une dilution de l'échantillon et corrige automatiquement la concentration en multipliant le résultat par le facteur de dilution approprié.

Quant à la procédure de dilution manuelle, elle est effectuée grâce à l'utilisation d'une solution saline (0,85 à 0,90% de NaCl) pour diluer l'échantillon. Puis on saisit le facteur de dilution dans le patient ou le contrôle écran de commande afin de corriger la concentration en multipliant le résultat par ce facteur.

2.2.2. Réactifs

Les kits de réactifs du dosage de l'albumine sont fournis sous forme de liquide, prêts à l'emploi. Leurs caractéristiques sont mentionnées dans le tableau IV. Avant l'utilisation, on agite délicatement les réactifs pour éliminer les bulles d'air et garantir leur homogénéité.

Tableau IV. Réactifs de dosage de l'albumine sur ADVIA® 1800 et sur ARCHITECT® ci4100

Réactifs	Nom commercial	Numéro du lot	Composition	Volume	Température de stockage
Réactif de l'analyseur ADVIA®1800	SIEMENS ADVIA® Chemistry Alb R1	110AB	Vert de bromocrésol 200 mmol/l Azide de sodium 0.02%	4 x 68 ml	15 à 25 °C
Réactif de l'analyseur ARCHITECT® c4000	Abbott ARCHITECT® AlbP R1	15450U N19	Violet de bromocrésol 190 µmol/l	10 x 84 ml	15 à 30 °C

2.2.3. Méthodologie

Nous avons travaillé sur une population de 118 échantillons provenant des différents services du CHU de Tizi Ouzou.

Le choix des échantillons est basé sur le fait de permettre le dosage de l'albumine sérique des patients présentant une prescription médicale de l'analyse de ce paramètre sur deux automates différents. Par ailleurs, travailler sur des échantillons de différents services nous permet d'avoir tous les cas de figures de valeurs d'albuminémie (normo et hypoalbuminémie), point essentiel pour la standardisation de notre étude.

Dans cette démarche, le dosage a été réalisé sur des prélèvements effectués sur tubes héparinés en incluant les critères : tous âges confondus et tous sexes confondus. Cependant, nous avons exclus les échantillons hémolysés, ictériques ainsi que ceux présentant une lactescence.

2.2.3.1. Dosage

2.2.3.1.1. Maintenance journalière

Pour maintenir les performances des appareils, les opérations de maintenance mentionnées dans les annexes 1 et 2 sont effectuées quotidiennement. Il existe aussi, des maintenances hebdomadaires et mensuelles spécifiques à chaque appareil.

2.2.3.1.2. Calibration

Avant de débiter l'analyse, nous avons calibré le paramètre d'intérêt qui doit être dosé sur nos échantillons (Albuminémie). Cette calibration restera stable pendant quelques mois et doit être vérifiée avec au moins deux niveaux de contrôles.

Le lancement de la calibration sur l'automate se fait tout en indiquant à l'appareil les valeurs des calibrants utilisés pour établir la courbe d'étalonnage. Ces points de calibration sont choisis de sorte qu'on puisse balayer les zones physiopathologiques tout en respectant les limites de détection et de linéarité de la technique.

La calibration permet de vérifier : la proportionnalité de la réponse par rapport à la quantité de constituant dosé, la sensibilité de la méthode dans la zone de quantité habituellement rencontrées. Cette proportionnalité présente deux limites : de détection et de linéarité (tableau V).

Tableau V. Limites de proportionnalité des deux méthodes de dosage

Méthode	Limite	
	De détection	De linéarité
Albumine BCG	3.0 g/l	60 g/l
Albumine BCP	3.0 g/l	110g/l

2.2.3.1.3. Contrôle de qualité

Les contrôles utilisés sont : Lyphochek 1 et 2 (Bio-Rad ®) (annexe 3) correspondant à 2 niveaux de contrôle (concentration normale et pathologique).

Le contrôle proprement dit s'effectue par l'introduction dans chaque série d'analyse les deux niveaux de contrôle Lyphochek 1 et 2 (Bio-Rad ®) de concentrations connues. Ceci nous permettra de nous assurer de la précision et l'exactitude du système analytique et de déterminer l'ampleur des erreurs aléatoires pouvant résulter de l'imprécision du pipetage, la qualité du mélange réactionnel, la propreté de la cuvette de mesure, l'instabilité photométrique ou des erreurs systématiques résultant par exemple de la perte de calibration.

2.2.3.1.4. Analyse des échantillons

Les prélèvements sont acheminés des différents services au laboratoire de biochimie. Une fois arrivés, nous avons effectué une étape de centrifugation à 3000 tours/min pendant 2 min. Puis nous avons programmé les échantillons sur les deux appareils : en premier lieu sur ARCHITECT® ci4100 puis sur ADVIA® 1800.

L'analyse des échantillons sur l'automate ARCHITECT® ci4100 se fait directement sur les tubes de prélèvements. Quant à l'analyse sur ADVIA® 1800, le plasma est d'abord séparé des autres constituants sanguins à l'aide de micropipettes munies d'embouts à usage unique puis placé dans un eppendorf. Une fois l'analyse est terminée nous avons imprimé les résultats et congelé les échantillons à une température de -20 °C dans le but d'une éventuelle réutilisation.

L'intervalle de temps entre les deux analyses effectuées sur les deux automates doit être le plus court possible. Ceci nous permet d'écarter toute influence sur les résultats autre que celles en relation avec les deux systèmes analytiques que nous voulons comparer.

2.2.4. Méthodes d'analyses statistiques

Selon la SFBC (Société Française de Biologie Clinique) suivant les normes ISO, deux tests statistiques sont utilisés pour la comparaison entre deux méthodes de dosage ou entre deux automates : Bland et Altman et la régression de Passing et Bablok. Pour cela, nous avons utilisé deux logiciels informatiques : Excel 2016 et XLSTAT 2020.

2.2.4.1. Corrélation de Pearson

C'est une technique qui permet d'étudier la relation qui pourrait exister entre deux variables quantitatives X et Y :

- Corrélation positive, c'est-à-dire à toute augmentation au niveau de X correspond une augmentation au niveau de Y. Les deux variables varient dans le même sens et avec une intensité similaire.

- Corrélation négative, c'est-à-dire à toute augmentation au niveau de X correspond une diminution au niveau de Y. Les deux variables varient dans deux sens opposés mais avec une intensité similaire.

2.2.4.1.1. Coefficient de corrélation

Le coefficient de corrélation est un indice statistique qui exprime l'intensité et le sens (positif ou négatif) de la relation linéaire entre deux variables quantitatives. C'est donc un paramètre important dans l'analyse des régressions linéaires (simples ou multiples). Plus il se rapproche de la valeur 1, plus il représente une bonne corrélation.

2.2.4.1.2. Seuil de probabilité

Le seuil de probabilité (P-value) représente la probabilité que le hasard s'introduise dans une étude. Un consensus international fixe un seuil de $P < 10^{-3}$ (1%). Au-dessous de ce seuil, les valeurs témoignent de l'existence d'une différence vraie c'est-à-dire ; une valeur $P < 10^{-3}$ signifie que les différences entre les résultats donnés par les deux automates sont réelles et qu'elles sont dues aux problèmes techniques ou physiopathologiques étudiés et non pas à d'autres facteurs dus au hasard.

2.2.4.2. Méthode de Bland et Altman

Le principe de la méthode proposée par Bland et Altman est d'apprécier l'écart observé entre les deux valeurs obtenues pour la même mesure et d'en déduire, sur l'ensemble de la population observée, le biais, la précision et les limites de l'intervalle de confiance à 95% qui permettront de statuer sur la concordance des deux séries de valeurs.

Cette méthode consiste à réaliser un graphe : en ordonnées la différence entre les valeurs obtenues par les deux techniques (A-B) et en abscisses la moyenne des valeurs obtenues par ces deux techniques $[(A+B)/2]$.

Le biais représente la moyenne de la différence existante entre les valeurs A et B. Plus il est petit, plus les résultats donnés par ces deux automates sont concordants.

2.2.4.3. Régression de Passing et Bablock

Les erreurs systématiques ont été évaluées par la régression de Passing et Bablock qui s'effectue par le même logiciel avec en ordonnée les résultats liés à la méthode évaluée et en abscisse ceux liés à la méthode de référence.

Cette régression donne une équation de la droite de régression de la forme : $y = ax+b$

a : représente la pente de la droite de régression qui est l'erreur systématique proportionnelle. Plus il se rapproche de la valeur 1, plus les résultats donnés par les deux méthodes se rapprochent.

b : ordonnée à l'origine qui correspond à l'erreur systématique constante, Plus il se rapproche de zéro, plus les valeurs données par les deux méthodes se rapprochent mieux, même si l'impact n'est pas de même ampleur que celui du facteur "a".

2.2.4.4. Normes d'acceptabilité d'Anne Vassault

La définition de critères de qualité destinés à valider une technique de dosage dans le domaine de la biologie clinique a fait l'objet du travail d'un groupe d'experts.

Sur la base des données expérimentales provenant de l'application du protocole de validation de techniques de la SFBC par rapport à des techniques de références ou à des techniques déjà validées et de l'exploitation des résultats de différents programmes de contrôle de qualité intra et inter laboratoires, des limites acceptables sont proposées pour une liste étendue d'analytes, notamment l'albumine (annexe 4).

Dans le cadre de la comparaison de deux méthodes, nous nous référons aux limites d'acceptabilité d'Anne Vassault (tableau VI).

Tableau VI. Normes d'acceptabilité d'Anne Vassault pour le paramètre albumine en g/l

Valeurs	Normes d'acceptabilité d'Anne Vassault pour le suivi
Basses	5,1
Moyennes	6,4
Elevées	8,5

III. Résultats et discussion

3.1. Résultats et interprétations

3.1.1. Etude descriptive

Les résultats des dosages de l'albumine sérique, effectués sur 118 échantillons, par les deux méthodes (BCG sur l'automate ADVIA® 1800) et BCP (sur l'automate ARCHITECT® ci4100), sont présentés dans les tableaux VII et VIII.

Tableau VII. Résultats d'analyse des échantillons relatifs au dosage de l'albumine sérique sur ADVIA® 1800 et sur ARCHITECT® ci4100 (30 < Alb < 50 g/l)

Patients	30 < Albuminémie < 50 g/l		Alb _(ARCITE) - Alb _(ADVIA)
	BCP (ARCHITECT)	BCG (ADVIA)	
1	32	44	12
2	40	45	05
3	34	44	10
4	39	47	08
5	37	43	06
6	35	43	08
7	37	42	05
8	34	42	08
9	36	45	09
10	43	49	06
11	32	40	08
12	34	44	10
13	33	40	07
14	41	41	00
15	34	43	09
16	30	37	07
17	44	47	03
18	36	42	06
19	47	50	03
20	37	40	03
21	34	39	05
22	36	42	06
23	31	38	07
24	33	38	05
25	42	46	04
26	34	39	05
27	30	37	07
28	41,6	44	2,4

29	30	38	08
30	32	37	05
31	34	41	07
32	38	45	07
33	31	40	09
34	31	41	10
35	37	43	06
36	33	38	05
37	43	47	04
38	32	42	10
39	33	41	08
40	33	43	10
41	32	39	07
42	31	40	09
43	34	41	07
44	30	39	09
45	40	45	05
46	36	42	06
47	45	48	03
48	31	40	09
49	35	41	06
50	38	45	07
51	34	37	03
52	35	42	07
53	34	37	03
54	30	34	04
55	37	34	03
56	35	30	05
57	30	35	05
58	40	50	10

Tableau VIII. Résultats d'analyse des échantillons relatifs au dosage de l'albumine sérique sur ADVIA® 1800 et sur ARCHITECT® ci4100 (Alb < 30 g/l).

Patients	Albuminémie < 30 g/l		Alb _(ARCHITECT) - Alb _(ADVIA)
	BCP (ARCHITECT)	BCG (ADVIA)	
59	19	26	07
60	16	23	07
61	20	29	09
62	22	29	07
63	17	27	10
64	15	24	09
65	17	27	10
66	25	18	07
67	18	26	08
68	17	29	17
69	22	27	05
70	23	27	04
71	20	28	08
72	22	29	07
73	15	21	06
74	18	27	09
75	11	20	09
76	28	40	12
77	24	39	15
78	24	39	15
79	28	37	09
80	22	37	15
81	20	37	17
82	28	38	10
83	29	39	10
84	23	33	10
85	24	31	07
86	20	32	12
87	16	30	14

88	18	30	12
89	25	34	09
90	25	32	07
91	24	33	09
92	20	32	12
93	25	31	06
94	18	33	15
95	23	32	09
96	21	31	10
97	26	30	04
98	26	31	05
99	26	33	07
100	27	32	05
101	26	33	07
102	27	32	05
103	27	31	04
104	27	35	08
105	28	34	06
106	28	34	06
107	28	31	03
108	29	31	02
109	29	35	06
110	29	36	07
111	25	30	05
112	26	31	05
113	24	31	07
114	24	33	09
115	24	33	09
116	27	35	08
117	22	34	12
118	28	35	07

3.1.1.1. Répartition des patients participants selon les services

Selon la figure 12, la majorité des patients de la population d'étude proviennent des différents pavillons des urgences, où les urgences de médecine sont dominantes (41%). Les autres provenances représentent les patients dont le service n'a pas été mentionné sur l'ordonnance de prescription.

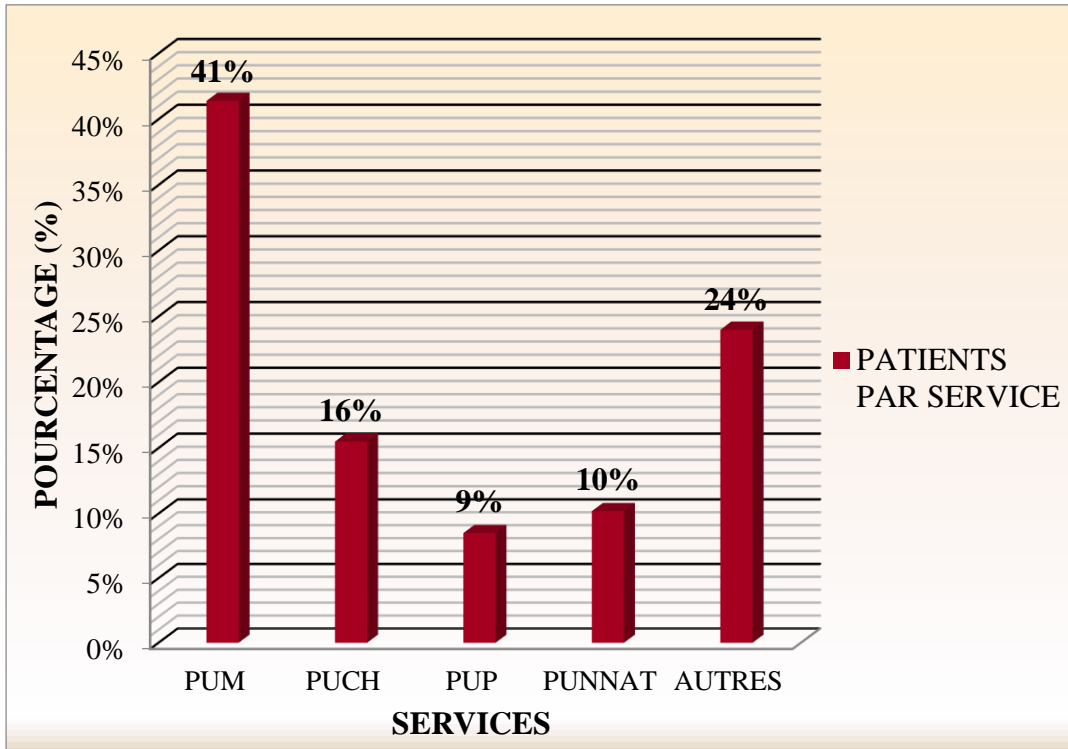


Figure 12. Répartition des patients selon les différents services (PUM : pavillon des urgences de médecine ; PUCH : pavillon des urgences de chirurgie ; PUP : pavillon des urgences de pédiatrie ; PUNNAT : pavillon des urgences de néonatalogie).

3.1.1.2. Répartition des patients selon le sexe

La population d'étude comporte 40% de femmes et 60% d'hommes (figure 13).

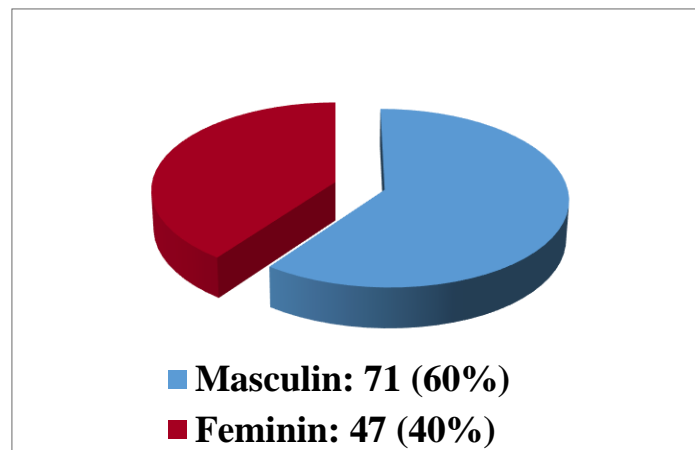


Figure 13. Répartition des patients selon le sexe

3.1.1.3. Répartition des patients selon le taux d'albumine

Selon la figure 14, 49% des patients participants à l'étude présentent une albuminémie normale ($30 < \text{Alb} < 50 \text{ g/l}$) et 51% présentent une hypoalbuminémie ($\text{Alb} < 30 \text{ g/l}$).

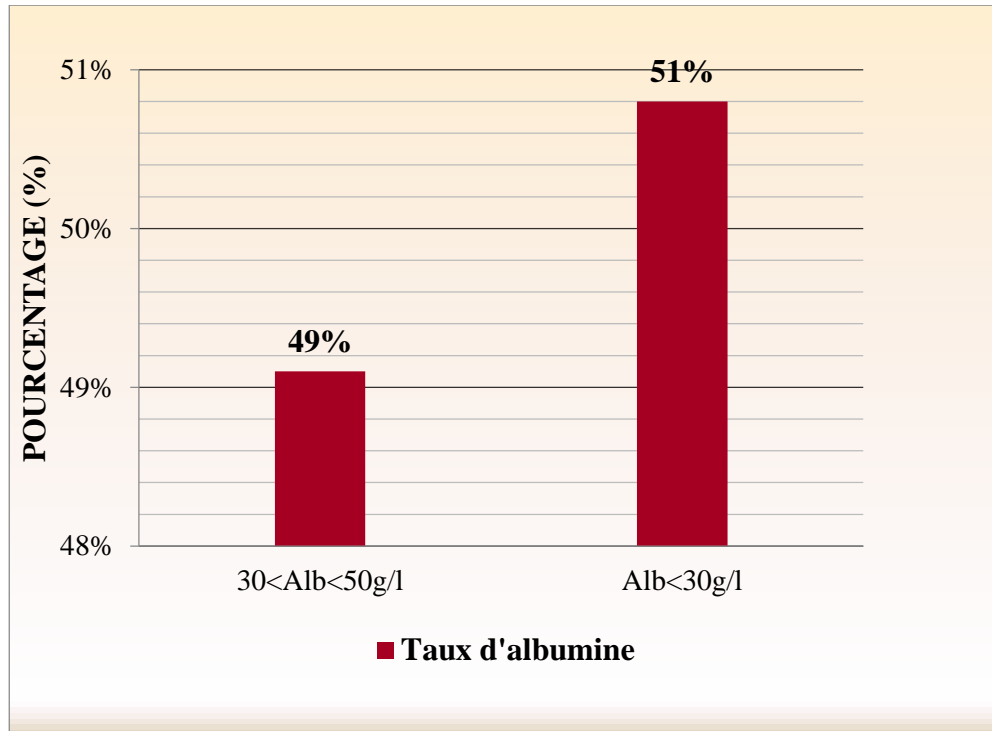


Figure 14. Répartition des patients selon le taux d'albumine

3.1.2. Etude proprement dite

3.1.2.1. Albuminémie normale ($30 < \text{Alb} < 50 \text{ g/l}$)

3.1.2.1.1. Corrélation de Pearson

Le traitement statistique des résultats obtenus ainsi que les valeurs de corrélations sont présentés sur les tableaux IX et X. Au vu des résultats obtenus, nous pouvons dire qu'il existe une corrélation moyenne ($r=0,72$) statistiquement significative ($P < 0,0001$) entre les résultats donnés par ARCHITECT® ci4100 et ceux donnés par ADVIA®1800.

Tableau IX. Statistiques descriptives d'un échantillon de la population : relation entre les albuminémies (entre 30 et 50 g/l) dosées sur ADVIA®1800 et sur ARCHITECT® ci4100

Variable	Nombre	Moyenne	Ecart-type
BCP (ARCHITECT)	58	35,362	4,225
BCG (ADVIA)	58	41,483	4,040

Tableau X. Valeurs du coefficient de corrélation (r) et de P-value (P) entre les albuminémies (entre 30 et 50 g/l) dosées sur ADVIA®1800 et sur ARCHITECT® ci4100

Variable Y Variable X	BCP (ARCHITECT) BCG (ADVIA)
Coefficient de Corrélation (r)	0,719
P-Value	<0,0001

3.1.2.1.2. Graphe de Bland et Altman

D’après le graphe de la figure 15, la valeur du biais estimée à 6,12 témoigne de l’absence d’une différence significative. Nous remarquons que cette valeur se situe dans l’intervalle de confiance qui est de : [0,043-12,198].

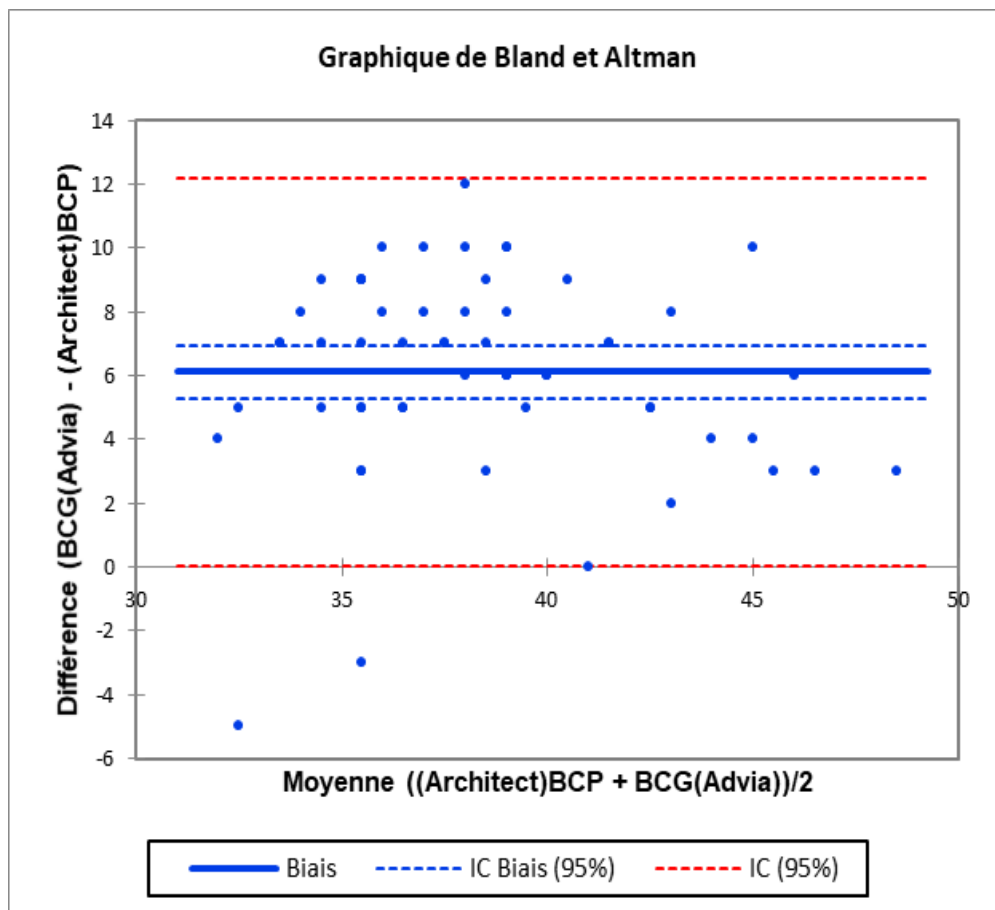


Figure 15. Graphe de Bland et Altman pour les valeurs 30 < Alb < 50 g/l

3.1.2.1.3. Régression de Passing Bablok

L’équation de la droite de Passing Bablok est sous la forme $y = x - 6,5$ (figure 16). Nous remarquons que le coefficient de pente a est égal à 1 et fait partie de l’intervalle de confiance 95% : [0,9 ; 1,3]. Ceci exclut toute erreur systématique proportionnelle entre les deux méthodes.

Quant à la constante b estimée à 6,5, nous soulignons l'absence du chiffre 0 dans son intervalle [2,2 ; 20], ce qui témoigne d'une erreur systématique constante entre les deux méthodes (tableau XI).

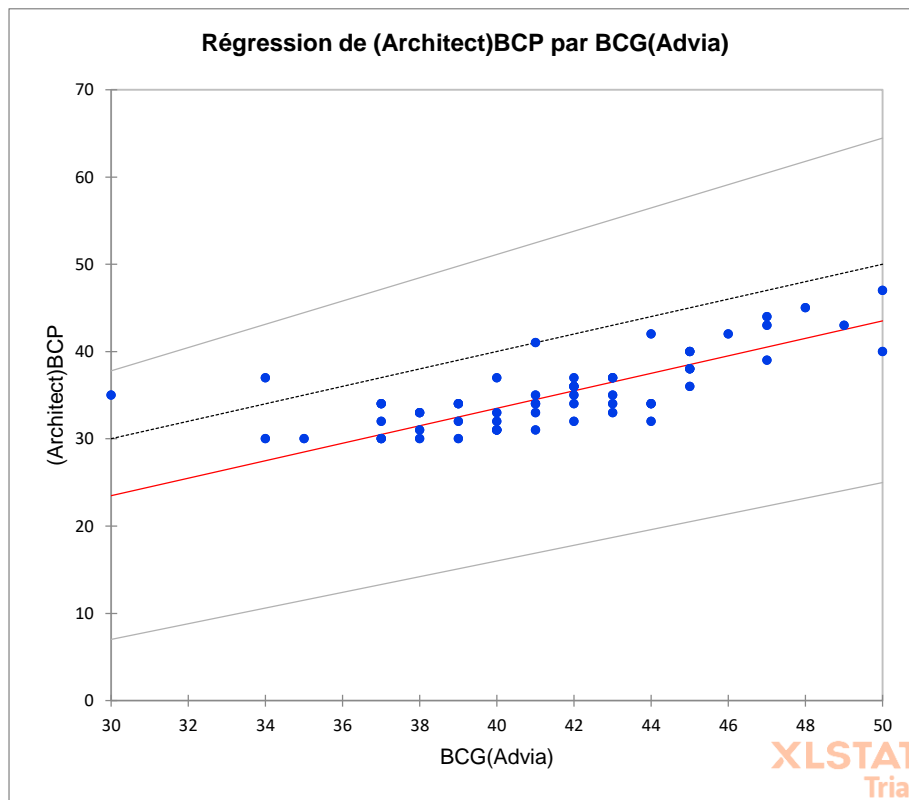


Figure 16. Graphe de régression de Passing et Bablok pour les valeurs 30 < Alb < 50 g/l

Tableau XI. Coefficients du modèle

Facteur	valeur	IC à 95%
Coefficient de pente a	1	0,9 – 1,3
Constante b	6,5	2,2 – 20

3.1.2.2. Hypoalbuminémie (Alb < 30 g/l)

3.1.2.2.1. Corrélation de Pearson

Le même traitement statistique que celui réalisé précédemment a été effectué et les résultats des tendances sont présentés sur les tableaux XII et XIII.

Au vu des résultats obtenus, nous relevons l'existence d'une corrélation moyenne ($r = 0,64$) statistiquement significative ($P\text{-value} < 0,0001$) entre les résultats obtenus par ARCHITECT ci4100 et ceux obtenus par ADVIA®1800.

Tableau XII. Statistiques descriptives d'un échantillon de la population : relation entre les albuminémies (< 30 g/l) dosées sur ADVIA®1800 et sur ARCHITECT® ci4100

Variable	Nombre	Moyenne	Ecart-type
BCP (Architect)	60	23,083	4,354
BCG (ADVIA)	60	31,283	4,596

Tableau XIII. Valeurs du coefficient de corrélation (r) et de P-value (P) entre les albuminémies (< 30 g/l) dosées sur ADVIA®1800 et sur ARCHITECT® ci4100

Variable Y Variable X	BCP (ARCHITECT) BCG (ADVIA)
Coefficient De Corrélation (r)	0,637
P-Value	<0,0001

3.1.2.2.2. Graphe de Bland et Altman

D'après la figure 17, la valeur du biais estimée à 8,2 témoigne de l'existence d'une différence élevée. Nous remarquons que cette valeur se situe dans l'intervalle de confiance qui est de : [0,72-15,68].

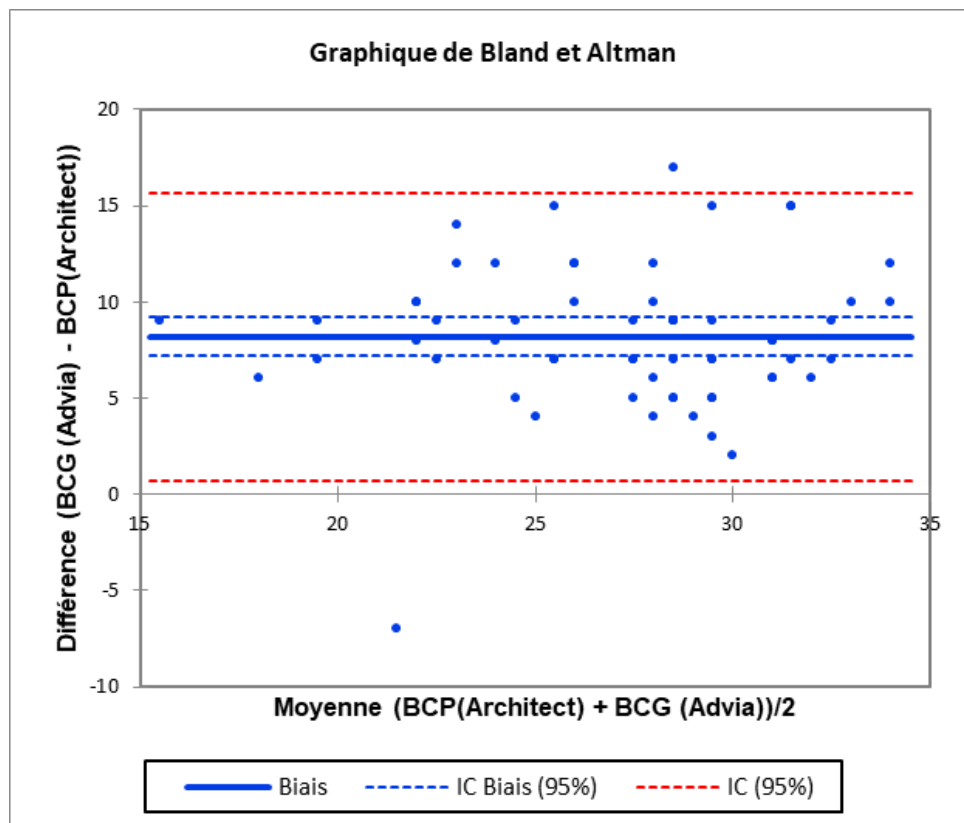


Figure 17. Graphe de Bland et Altman pour les valeurs Alb < 30 g/l

3.1.2.2.3. Régression de Passing Bablok

L'équation de la droite de Passing Bablok est : $y = x - 8$ (figure 18).

La valeur du coefficient de pente $a=1$ fait partie de l'intervalle de confiance 95% qui est de $[0,8 - 1,2]$. Ceci témoigne de l'absence d'une erreur systématique proportionnelle.

Le zéro n'est pas compris dans l'intervalle de confiance 95% de la constante b : $[3,6 - 12,4]$. Ceci signifie la présence d'une erreur systématique constante (tableau XIV).

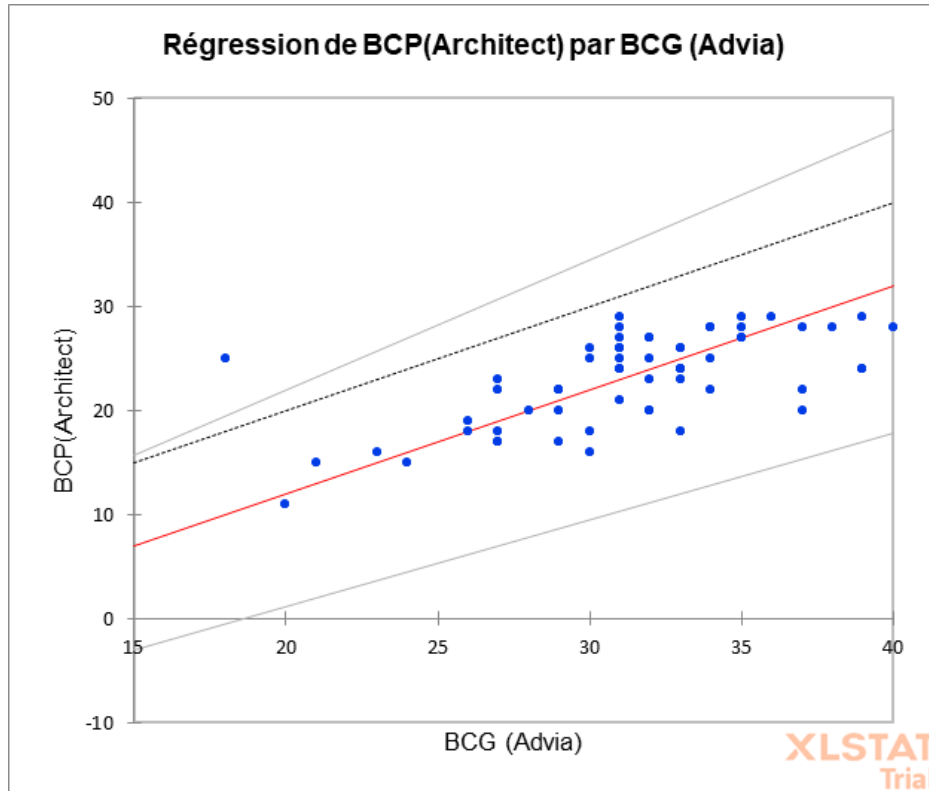


Figure 18. Graphe de régression de Passing et Bablok pour les valeurs Alb < 30 g/l

Tableau XIV. Coefficients du modèle

Facteur	valeur	IC à 95%
Coefficient de pente a	1	0,8 – 1,2
Constante b	8	3,6 – 12,4

3.2. Discussion

De nombreuses méthodes sont disponibles pour déterminer la concentration de l'albumine dans le sang. Parmi elles, les dosages chromogènes, soit par le BCG ou bien le BCP qui sont des méthodes conventionnelles dans la plupart des laboratoires cliniques. Mais bien que leurs avantages incluent la rapidité, la précision, la facilité d'automatisation et le coût moindre, les deux tests donnent souvent des résultats discordants, qui sont couramment observés parmi les échantillons de patients et à partir de schémas d'évaluation externe de la qualité.

Par ailleurs, de nombreux automates utilisent le principe de l'une de ces deux méthodes pour le dosage de l'albumine sérique. Dans notre cas, l'étude a été réalisée sur les appareils ADVIA®1800 et ARCHITECT® ci4100 disponibles au niveau du laboratoire de Biochimie du CHU de Tizi Ouzou. Leur utilisation nous a offert la possibilité d'effectuer le traitement de plusieurs échantillons simultanément permettant ainsi un gain de temps. Outre leur capacité en termes de cadence, leur plus grand avantage est l'autonomie de fonctionnement avec une conception prête à l'automatisation, ainsi aucun matériel supplémentaire n'est requis. De plus, les résultats obtenus sont fiables et rapides. Cependant, ces automates ne sont pas sans inconvénients. Parmi ces derniers, le temps de la maintenance journalière assez long et la forme volumineuse nécessitant un espace de disposition important au sein de la salle d'analyse.

Concernant les résultats des deux méthodes d'analyse, dans la plupart des cas, la méthode BCG donne une plus haute concentration d'albumine sérique par rapport à la méthode BCP. Ces écarts sont importants, étant donné l'utilité clinique des mesures d'albumine dans la prise des décisions médicales (COLEY-GRANT 2015 ; STANLEY, 2013 ; VAN DE LOGT, 2018 ; XU, 2011).

Par le biais de cette étude, nous nous sommes proposés de réaliser l'évaluation de la corrélation, le biais et les imprécisions des deux méthodes afin de déterminer la présence ou l'absence d'une concordance entre elles.

La comparaison des moyennes des valeurs d'albuminémie obtenues met en évidence une différence significative entre les résultats d'analyses par la méthode au BCG et ceux donnés par celle au BCP.

Ainsi, pour les patients présentant une albuminémie normale ($30 < \text{Alb} < 50$ g/l), la moyenne de la variable BCG estimée à 41.48 g/l (bien qu'elle soit comprise dans l'intervalle de référence) est proche de la borne supérieure de celui-ci, contrairement à la moyenne de la variable BCP estimée à 35.36 g/l. Quant aux moyennes obtenues pour le groupe de patients ayant une hypoalbuminémie ($\text{Alb} < 30$ g/l), la variable BCG présente une moyenne de 31.28 g/l dépassant ainsi la limite supérieure par rapport à la moyenne de la variable BCP égale à 23.08 g/L.

WELLS *et al* (1985) ont mentionné une dispersion anormale des valeurs des moyennes des deux méthodes BCG et BCP, comparées chacune à une méthode de référence qui est l'immunoélectrophorèse où il y a une meilleure concordance entre cette dernière et la méthode BCP qu'avec la méthode BCG.

Toutefois, dans cette étude nous n'avons pas pu confirmer cette dispersion avec une méthode de référence suite à l'absence de celle-ci.

L'étude des corrélations entre les deux méthodes BCP et BCG dans les deux groupes de patients (normo et hypoalbuminémie) a montré une corrélation moyenne (respectivement $r = 0,72$; $r = 0.64$) et statistiquement significative ($P\text{-value} < 0.0001$). Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par GARCIA MORREIRA *et al* (2018) qui ont montré la présence d'une

corrélation entre les deux méthodes. Antérieurement, CLASE *et al* (2001) qui ont observé une corrélation moyenne entre les deux méthodes (coefficient de corrélation estimé à $r = 0.84$).

Afin d'évaluer la concordance entre les deux méthodes, nous avons effectué le test de Bland et Altman qui permet d'estimer le biais et l'intervalle de confiance à 95% pour chacun des deux groupes de patients. En effet, le premier groupe présente une moyenne de différence de 6.12 g/l pour les valeurs de l'albumine entre les deux méthodes. Cette valeur est acceptable selon les normes internationales d'acceptabilité (VASSAULT *et al*, 1999) pour le suivi portant sur le paramètre de l'albumine sérique (normes fixées à 6.4 g/l pour les valeurs moyennes). Ceci nous permet de dire que les deux méthodes sont concordantes pour les valeurs moyennes.

Le deuxième groupe quant à lui, présente une moyenne de différence de 8.2 g/l pour les valeurs de l'albumine entre les deux automates. Celle-ci n'est pas acceptable selon les normes internationales d'acceptabilité (VASSAULT *et al*, 1999) pour le suivi portant sur le paramètre albumine (normes fixées à 5.1 g/l pour les valeurs basses). Ceci nous permet de dire que les deux méthodes ne sont pas concordantes pour ces valeurs.

De ce fait, l'analyse par Bland et Altman a montré que les mesures d'albumine par les deux méthodes BCG et BCP présentent un biais plus important à des concentration d'albumine plus faibles.

Dans leur étude, CLASE *et al* (2001) ont trouvé que le BCG avait tendance à surestimer l'albumine, en particulier dans l'hypoalbuminémie. C'est également la constatation faite par DULY *et al* (2003), GARCIA MOREIRA *et al* (2018), ainsi que VAN DE LOGT *et al* (2018). Ces auteurs ont expliqué cela par l'existence de réactions non spécifiques des globulines dans la méthode BCG. Nous pouvons dire que nos résultats s'accordent avec ceux de ces auteurs.

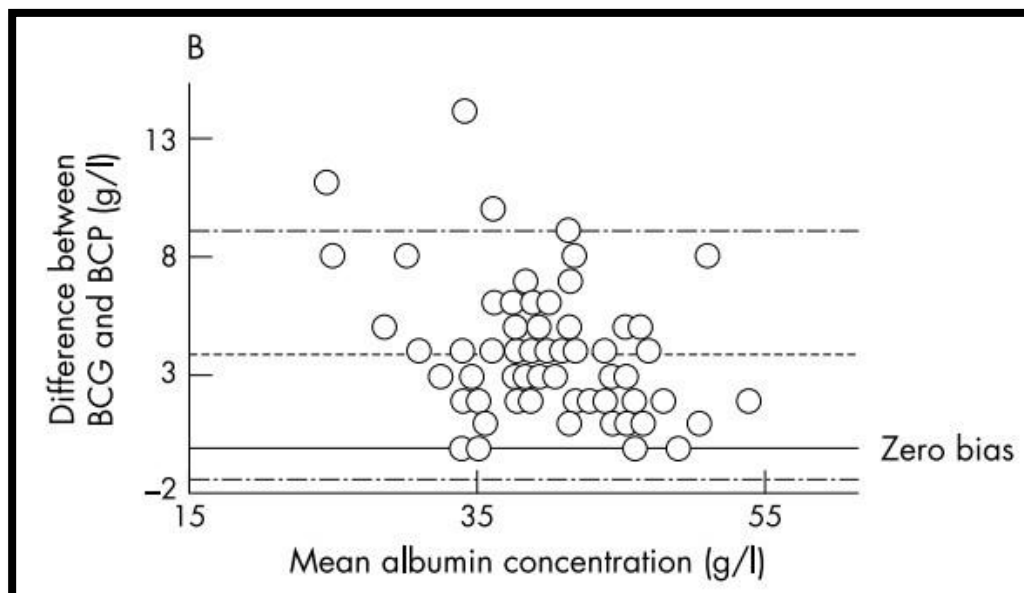


Figure 19. Graphe de Bland et Altman (comparaison de la mesure de l'albumine sérique par les deux méthodes BCG et BCP) par DULY *et al* (2003).

Cependant, les variations d'albuminémie ne sont pas seulement dépendantes des contraintes techniques. En effet, par sa nature même, l'albumine est exposée à de nombreux éléments pouvant modifier sa structure et ses propriétés, tels que la liaison à des ligands exogènes ou endogènes. Ces modifications sont susceptibles d'interférer avec le dosage en déplaçant le chromogène (ROSSARY *et al*, 2017). C'est pour cela que plusieurs études comparatives de méthodes de dosage de l'albumine sérique sont complétées par le dosage du calcium dont la concentration sérique est étroitement liée à l'albuminémie. Malheureusement, dans notre cas il n'a pas été possible d'en faire autant en raison de la qualité de l'eau du laboratoire qui perturbe le dosage de la calcémie.

Concernant l'évaluation des erreurs par la régression de Passing et Bablock, les résultats sont les mêmes pour les deux groupes d'échantillons (normo et hypoalbuminémie). L'interprétation des IC95% de l'ordonnée à l'origine et du coefficient de la pente exclue l'existence de toute différence proportionnelle entre les deux méthodes d'analyse ($a=1$). Par contre, l'absence du chiffre 0 dans l'intervalle de la constante b témoigne de la présence d'une erreur systématique constante. Ce qui confirme la discordance des deux méthodes.

La discordance pour les valeurs basses peut être expliquée par la présence d'une erreur systématique constante qui est due à la spécificité plus faible de la méthode BCG, car cette méthode pourrait surestimer l'albumine sérique en raison d'une réaction non spécifique (CHRISTENSEN, 2017).

Dans leur étude, XU *et al* (2011) pensent que l'écart entre les deux dosages est causé par des différences d'équilibre chimique entre les anions de colorant dissociés et les résidus chargés positivement des molécules d'albumine. En effet, les globulines sériques sont également constituées de résidus chargés positivement. Le test BCG, qui est considéré comme moins spécifique pour l'albumine, s'est avéré précédemment influencé par les fractions α et β ce qui explique ainsi sa surestimation lors du dosage de l'albumine. Une telle liaison peut être minimisée par des temps de lecture courts, comme cela a été déjà effectué par GUSTAFSON (1976) en mesurant l'absorbance immédiatement après le mélange du sérum et du réactif. En revanche, le méthode BCP serait moins affectée par les globulines. Cette méthode est en bon accord avec les méthodes d'immunoessai et d'électrophorèse capillaire de zone (GUSTAFSON, 1976 ; DOUMAS et PETERS JR, 1997 ; XU *et al*, 2011 ; COLEY-GRANT 2015).

Une version automatisée de la méthode et l'évaluation de sa précision a été publiée par Pinnell et Northam ; les résultats du dosage de l'albumine sérique avec la méthode BCP avaient une corrélation étroite avec ceux obtenus par la procédure de dosage électro-immunologique de Laurell, tandis que les résultats avec la méthode BCG étaient supérieurs de 6,8 g/l (HILL 1983 ; DOUMAS et PETERS JR, 1997).

Néanmoins, le BCP n'est pas sans inconvénients. Il a été démontré qu'il sous-estime systématiquement l'albumine dans le sérum des patients hémodialysés à cause de l'acide 3-carboxy-4-méthyl-5-propyl-2-furanopropanoïque (CMPF), une substance ligand endogène majeure présente dans le sérum urémique ; l'ampleur de la sous-estimation de l'albumine a été corrélée à la concentration sérique de CMPF. Les patients soumis à une hémodialyse

présentaient des taux sériques de CMPF 3,5 fois plus élevés, que les sujets en bonne santé. De même, la liaison du BCP à l'albumine est altérée en présence de bilirubine liée de manière covalente. Tandis que la liaison du BCG n'est pas affectée (GINLAY et PAYNE, 1988 ; DOUMAS et PETERS JR, 1997 ; KATO *et al*, 2011).

Toutefois, en raison de la non informatisation des systèmes de santé au niveau du CHU de Tizi Ouzou, il est très difficile de retrouver les informations concernant des patients dont on reçoit les échantillons en dehors des informations mentionnées sur les ordonnances. Ce manque d'informations au sujet des patients pris en compte tels que les critères de mesures et les services de provenance des échantillons ne nous ont pas permis d'affiner les répartitions des patients, notamment selon leurs états de santé.

Bien que la méthode au BCP soit plus spécifique que celle au BCG, cette dernière reste toujours la plus employée dans le monde en raison de son moindre coût. En effet, celle-ci peut utiliser des sérums d'origine animale pour les calibrants et contrôles. Tandis que, la méthode au BCP nécessite des calibrants et des contrôles de sérum humain (GARCIA MOREIRA *et al*, 2018 ; UENO *et al*, 2013).

Cette étude ne nous permet pas de trancher sur la cause exacte de la dispersion des valeurs d'albuminémie entre les deux méthodes. En effet, celle-ci peut être dû à la surestimation du BCG ou bien à la sous-estimation du BCP, ou les deux en même temps.

En revanche, on peut dire qu'il n'est pas possible d'effectuer le deuxième dosage d'un suivi médical avec l'une ou l'autre des méthodes. Il s'avère nécessaire d'utiliser la même méthode c'est-à-dire, le même système analytique dans lequel le premier prélèvement a été analysé et définir des valeurs de référence spécifiques pour chacune des techniques employées, comme cela a été proposé par ROSSARY *et al* (2017).

Néanmoins, il serait possible de concorder les résultats obtenus par les deux méthodes en déterminant un facteur de correction qui permettrait de prévoir les résultats attendus de la méthode au BCP si on a les résultats de celle au BCG ou l'inverse. Des travaux ont d'ailleurs été effectués dans ce sens depuis longtemps, tels que JOSEPH *et al* (1996) qui ont fourni des équations de régression pour permettre une interconversion entre les deux méthodes. CLASE *et al* (2001) ont proposé quant à eux une méthode de conversion par un facteur de correction d'albuminémie pour les situations cliniques où sa valeur absolue est importante. Seulement, la réalisation d'une telle étude nécessite plus de temps et un plus grand nombre d'échantillons, ce qui nous a fait défaut, en raison des conditions sanitaires (pandémie du SARS-CoV-2).

Conclusion

A travers l'occasion que nous a donné le laboratoire de biochimie du CHU de Tizi-Ouzou, d'effectuer un stage pratique portant sur une comparaison entre deux méthodes pour le dosage de l'albumine sérique, nous avons entrepris dans un premier temps de réaliser une synthèse des données bibliographiques en rapport avec ce thème.

Dans cette partie, où nous avons relevé l'essentiel des indicateurs concernant cette protéine d'intérêt (structure, origine, rôle, physiopathologie...), nous avons mis en relief les différents facteurs susceptibles de faire varier ce paramètre biochimique dans le sang ainsi que les méthodes usitées pour sa quantification.

Au niveau analytique, les échantillons pris en compte au nombre de 118 ont été caractérisés comme suit :

- la majorité des patients de la population d'étude proviennent des différents pavillons des urgences, où les urgences de médecine sont dominantes (41%) ;
- 49% des patients participants à l'étude présentent une albuminémie normale ($30 < \text{Alb} < 50$ g/l) et 51% présentent une hypoalbuminémie ($\text{Alb} < 30$ g/l).

Aux niveaux des analyses réalisées en ayant recours aux deux méthodes (la méthode BCG et la méthode BCP), le traitement statistique et la comparaison des résultats obtenus ont mis en évidence les tendances suivantes :

- existence d'une corrélation moyenne, statistiquement significative, entre les résultats des deux méthodes. Le graphe de Bland et Altman a témoigné de l'existence d'une différence élevée (biais= 8.2) entre les deux méthodes mais uniquement chez le groupe de patients présentant une hypoalbuminémie. Contrairement à la régression de Passing et Bablock qui a montré l'existence d'une erreur systématique constante chez les deux groupes d'échantillons (normo et hypoalbuminémie) ;
- mise en évidence d'une surestimation des concentrations d'albumine sérique obtenues par la méthode BCG par rapport à celles données par la méthode BCP.

Par ailleurs, la confrontation des écarts entre les deux méthodes aux normes SFBC montre que cette surestimation est significative sur le plan clinique et que les deux variables sont discordantes, particulièrement pour les faibles concentrations d'albumine. Ceci ne permet pas d'effectuer le suivi de l'albuminémie d'un patient avec les deux méthodes.

Cette discordance, préalablement signalée par d'autres auteurs, nécessite le recours à la détermination d'un facteur d'interconversion des résultats. En attendant, les spécialistes préconisent de mentionner la technique, le matériel (analyseur) utilisés et l'incertitude du résultat associée à la valeur de l'albuminémie sur les comptes rendus d'analyses. Mais également de prendre en compte l'incertitude de mesure lors de l'élaboration des recommandations en fonction d'objectifs cliniques. Ainsi que la redéfinition des valeurs-seuils en fonction des techniques utilisées, en se basant d'une part, sur les données récemment publiées et, d'autre part, sur la réalisation d'une étude multi-technique à partir d'une large population de volontaires sains et de patients.

Références bibliographiques

- **AFFONSO A. & LASKY F.D. (1985).** Bromocresol purple dye-binding method for the estimation of serum albumin adapted to the SMA 12/60. *Clinical Biochemistry*, **18**, 285–289
- **ALI D., SACCHETTO E., DUMONTET E., LE CARRER D., ORSONNEAU J.L., DELAROCHE O. et BIGOT- CORBEL E. (2014).** Interférence de l'hémolyse sur le dosage de vingt-deux paramètres biochimiques. *Annales de Biologie Clinique*, **72(3)**, 297-311.
- **ALI D., SACCHETTO E., REIGNER A., LE CARRER D., ORSONNEAU J.L., DELAROCHE O. et BIGOT- CORBEL E. (2015).** Interférences de la lipémie et de l'ictère sur le dosage de 24 paramètres biochimiques. *Annales de Biologie Clinique*, **73(6)**, 671-689.
- **AL-SHAIBA R., MCMILLAN D.C., ANGERSON W.J., LEEN E., MCARDLE C.S. & HORGAN P. (2004).** The relationship between hypoalbuminaemia, tumour volume and the systemic inflammatory response in patients with colorectal liver metastases. *British Journal of Cancer*, **91**, 205–207.
- **ANNETTE-REISCH M., SOUBIRAN P. & SZYMANOWICZ A. (2010).** Guidelines for the pre-examination processing and transport of medical laboratory samples. *Annales de Biologie Clinique*, **68(1)**, 111–129.
- **Anonyme 1. (2009).** Brochure de L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (OMS) portant sur le système de gestion de la qualité au laboratoire - outil de formation.
- **Anonyme 2. (2014).** HAUTE AUTORITE DE SANTE (HAS). Guide méthodologique des activités de biologie médicale et certification des établissements de santé., France.
- **Anonyme 3. (2010).** ORDRE PROFESSIONNEL DES TECHNOLOGISTES MEDICAUX DU QUEBEC. Transport et conservation des échantillons dans le domaine de la biologie médicale : règles de pratique, Canada.
- **Anonyme 4. (2010).** UNITE DES LABORATOIRES DE BIOLOGIE MEDICALE. Guide de bonne pratique de laboratoire (G.B.P.L), Tunisie.
- **ARQUES S. (2011).** Albumine sérique et insuffisance cardiaques : données récentes sur un nouveau paradigme. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, **60(5)**, 272-278.
- **ARTIGAS A., WERNERMAN J., ARROYO V., VINCENT J-L. & LEVY M. (2016).** Role of albumin in diseases associated with severe systemic inflammation : pathophysiologic and clinical evidence in sepsis and in decompensated cirrhosis. *Journal of Critical Care*, **33**, 62-70.
- **AVERY R.A., ALPERT E., WEIGAND K. & DUGAICZYK A. (1983).** Structural integrity of the human albumin gene in congenital analbuminemia. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **116(3)**, 817-821.
- **BALLMER P.E. (2001).** Causes and mechanisms of hypoalbuminaemia. *Clinical Nutrition*, **20(3)**, 271–273.
- **BARBIER F., BERKANE Z., DEHORNE J., DESCH G., DHONDT J., DROUILLARD I., SERRE-DEBEAUVAIS F., SOUBIRAN P., SURGAT P. et SZYMANOWICZ A. (2011).** Recommandations pour la maîtrise de l'étape de prélèvement des échantillons biologiques. *Annales de Biologie Cliniques*, **77(5)**, 577-97.

- **BAUDIN B. et PILON A. (2019).** Interférences et pièges en immuno-analyse. *Revue Francophone des Laboratoires*, **2019(510)**, 60-66.
- **BICKEL G. (1947).** Considérations sur les maladies par carence protéinique. *Übersichtsreferate - Reviews - Revue Clinique Thérapeutique Universitaire de Genève*, **72**, 224-241.
- **BISSAN A.D.T., DIAWARA A., KARFO R., TEGUETE A., TANGARA O., GUINDO A., MAIGA F. et ALGIMAN E. (2020).** Une électrophorèse des protéines sériques insolite dans un contexte de cholangiocarcinome. *The Pan African Medical Journal*, **35**.
- **BISSAN A.D.T., DIAWARA A., TEGUETE A., GUINDO A., MAIGA F., TANGARA O. et ALGIMAN E. (2020).** Un cas de pseudo bisalbuminémie et syndrome néphrotique chez un enfant. *Revue Francophone des Laboratoires*, **2020(519)**, 69-71.
- **BOCHATAY L., ELKRIEF L. et SPAHR L. (2015).** Quand administrer de l'albumine aux malades atteints de cirrhose ? *Revue Médicale Suisse*, **11**, 1596-601.
- **CELLIER C.C., LOMBARD C., DIMET J. et KOLOPP SARDA M-N. (2018).** L'électrophorèse des protéines sériques en biologie médicale : interférences et facteurs confondants. *Revue Francophone des Laboratoires*, **2018(499)**, 47-58.
- **CHHABRA S., BANSAL F., SAIKIA B. & MINZ R.W. (2013).** Bisalbuminemia: a rarely encountered protein anomaly. *Journal of Laboratory Physicians*, **5(2)**, 145-146.
- **CHRISTENSEN P.A. (2017).** Reference intervals for the P-Albumin bromocresol purple method. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, **77(6)**, 472-476.
- **CLASE C.M., ST PIERRE M.W. & CHURCHILL D.N. (2001).** Conversion between bromocresol green and bromocresol purple-measured albumin in renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **16**, 1925–1929.
- **COLEY-GRANT D., HERBERT M., CORNES M.P., BARLOW I.M., FORD C. & GAMA R. (2016).** The impact of change in albumin assay on reference intervals, prevalence of 'hypoalbuminaemia' and albumin prescriptions. *Annals of Clinical Biochemistry*, **53**, 112–116.
- **CONNER B.J. (2016).** Treating hypoalbuminemia. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **47(2)**, 451-459.
- **DE LONLAY P., DUBOIS S., VALAYANNOPOULOS V., DEPOND T., OTTOLENGHI C. et RABIER D. (2013).** Atteintes hématologiques ; in : « Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme ». Springer-verlag, Paris.
- **DIETRICH C.G., GÖTZE O. & GEIER A. (2016).** Molecular changes in hepatic metabolism and transport in cirrhosis and their functional importance. *World Journal of Gastroenterology*, **22(1)**, 72–88.
- **Døssing M. & Sonne J. (1993).** Drug-induced hepatic disorders. *Drug Safety*, **9(6)**, 441–449.
- **DOUMAS B.T. & PETERS T. Jr. (1997).** Serum and urine albumin: a progress report on their measurement and clinical significance. *Clinica Chimica Acta*, **258(1)**, 3–20.

- **DOUMAS B.T., ARD WATSON W. & BIGGS H.G. (1971).** Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green. *Clinica Chimica Acta*, **31(1)**, 87–96.
- **DUCHASSAING D. (1999).** Phase pré-analytique en biochimie : processus de maîtrise de la qualité. *Dossier Scientifique*, **317**, 27-34.
- **DULY E.B., GRIMASON S., GRIMASON P., BARNES G. & TRINICK T.R. (2003).** Measurement of serum albumin by capillary zone electrophoresis, bromocresol green, bromocresol purple, and immunoassay methods. *Journal of clinical pathology*, **56(10)**, 780-781.
- **EMILE C. (2013).** Electrophorèse des protéines sériques : principes généraux – vérification de méthode – interprétation. *Option/Bio*, **24(483)**, 20-22.
- **EYRAUD M., BOUSSARD-COLOMBEY P., DALEMEN G., PERRIN F. et GRAVELEAU J. (2019).** Analbuminémie congénitale : à propos d'un cas. *La revue de Médecine Interne*, **40(2)**, A187.
- **FARRUGIA A. (2010).** Albumin usage in clinical medicine: tradition or therapeutic? *Transfusion Medicine Reviews*, **24(1)**, 53-63.
- **GALEZOWSKI N., JOUANIQUE-BAYROD C., DAZZA F., GEHRIG D., TRIVIN F. et HERREMAN G. (1997).** Bisalbuminémie révélant une hyperparathyroïdie primaire avec faux kyste du pancréas fistulisé. *Médecine Interne*, **18**, 720-723.
- **GARCIA MOREIRA V., BERIDZE VAKTANGOVA N., MARTINEZ GAGO M.D., LABORDA GONZALEZ B., GARCIA ALONSO S. & FERNANDEZ RODRIGUEZ E. (2018).** Overestimation of albumin measured by bromocresol green vs bromocresol purple method: influence of acute-phase globulins. *Laboratory Medicine*, **49(4)**, 355-361.
- **GARCIA-MARTINEZ R., CARACENI P., BERNARDI M., GINES P., ARROYO V. & JALAN R. (2013).** Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology*, **58(5)**, 1836-1846.
- **GATTA A., VERARDO A. & BOLOGNESI M. (2012).** Hypoalbuminemia. *Internal and Emergency Medicine*, **7**, 193–199.
- **GENDT L. (2009).** Phase pré-analytique et norme NF EN ISO 15189. *Spectra Biologie*, **184**, 40-45.
- **GIANNOLI J.M. & SZYMANOWICZ A. (2011).** Proposed recommendations for the practical use of internal quality controls (IQC) in a medical biology laboratory. *Annales de Biologie Cliniques*, **69(4)**, 489–498.
- **GILL J.R., WALDMANN T.A. & BARTTER F.C. (1972).** Idiopathic edema: I. The occurrence of hypoalbuminemia and abnormal albumin metabolism in women with unexplained edema. *The American Journal of Medicine*, **52(4)**, 444-451.
- **GUSTAFSSON J.E.C. (1976).** Improved specificity of serum albumin determination and estimation of "acute phase reactants" by use of the bromocresol green reaction. *Clinical Chemistry*, **22(5)**, 616-622.
- **HANKINS J. (2006).** The role of albumin in fluid and electrolyte balance. *Journal of Infusion Nursing*, **29(5)**, 260-265.

- **HARFF G.A. (1983).** Albumin determination with bromocresol purple: imprecision, comparison of methode and quality control. *Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry*, **21(11)**, 679-682.
- **HE X.M. & CARTER D.C. (1992).** Atomic structure and chemistry of human serum albumin. *Nature*, **358**, 209-215.
- **HELMERSSON-KARLQVIST J., FLODIN M., HAVELKA A.M., XU X.Y. & LARSSON A. (2016).** The Roche immuno turbidimetric albumin method on Cobas c501 gives higher values than the Abbott and Roche BCP methods when analyzing patient plasma samples. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **30(5)**, 677-681.
- **HILL P.G. & WELLS T.N. (1983).** Bromocresol purple and the measurement of albumin. Falsely high plasma albumin concentrations eliminated by increased reagent ionic strength. *Annals of Clinical Biochemistry*, **20 (5)**, 264-70.
- **HILL P.G. (1985).** The measurement of albumin in serum and plasma. *Annals of Clinical Biochemistry*, **22(6)**, 565-578.
- **JOHN P., DOWEIKO. & DOMINIC J. (1991).** Role of albumin in human physiology and pathophysiology. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **15(2)**, 207-211.
- **JOSEPH R., TRIA L., MOSSEY R.T., BELLUCCI A.G, MAILLOUX L.U, VERNACE M.A, MILLER I. & WILKES B.M. (1996).** Comparison of methods for measuring albumin in peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, **27(4)**, 566–572.
- **KATO A., TAKITA T., FURUHASHI M., FUJIMOTO T., SUZUKI H., HAKAMADA M. & MARUYAMA Y. (2011).** Influence of the assay for measuring serum albumin on corrected total calcium in chronic hemodialysis patients: albumin assay modifies adjusted Ca level. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, **5**, 540–546.
- **KAWAI Y., MASUTANI K., TORISU K., KATAFUCHI R., TANAKA S., TSUCHIMOTO A., MITSUIKI K., TSURUYA K. & KITAZONO T. (2018).** Association between serum albumin level and incidence of end-stage renal disease in patients with Immunoglobulin A nephropathy: a possible role of albumin as an antioxydant agent. *Plos One*, **13(5)**.
- **KAYSEN G.A., RATHORE V., SHEARER G.C. & DEPNER T.A. (1995).** Mechanisms of hypoalbuminemia in hemodialysis patients. *Kidney International*, **48(2)**, 510–516.
- **KEDROUSSI M.I. (2015).** L'intérêt de l'utilisation de l'albumine périopératoire dans les anastomoses digestives : étude descriptive. Mémoire pour l'obtention Docteur en Pharmacie. Université Abou Bekar Belkaïd, Tlemcen, Algérie.
- **KRAGH-HANSEN U., MINCHIOTTI L., GALLIANO M. & PETER JR. T. (2013).** Human serum albumin isoforms: genetic and molecular aspects and functional consequences. *Biochimica et Biophysica Acta – General Subjects*, **1830(12)**, 5405-5417.
- **KUBOTA K., NAKAYAMA A., TAKEHANA K., KAWAKAMI A., YAMADA N. & SUZUKI E-J. (2009).** A simple stabilization method of reduced albumin in blood and plasma for the reduced/oxidized albumin ratio measurement. *International Journal of Biomedical Science*, **5(3)**, 293-301.

- **KUMAR D., BEHAL S., BHATTACHARYYA R. & BANERJEE D. (2018).** Pseudo esterase activity of albumin: a probable determinant of cholesterol biosynthesis. *Medical Hypotheses*, **115**, 42-45.
- **LASKY F.D., LI Z.M.C., SHAVER D.D., SAVORY J., SAVORY M.G., WILLEY D.G., MIKOLAK B.J. & LANTRY C.L. (1985).** Evaluation of a bromocresol purple method for the determination of albumin adapted to the Dupont aca discrete clinical analyzer. *Clinical Biochemistry*, **18**, 290–296.
- **LEE P. & WU X. (2015).** Modifications of human serum albumin and their binding effect. *Current Pharmaceutical Design*, **21(14)**, 1862-1865.
- **LEE S., SUNG D-B., KANG S., PARAMESWARAN S., CHOI J-H., LEE J.S. & HAN M.S. (2019).** Development of human serum albumin selective fluorescent probe using theino[3,2-b]pyridine-5(4H)-one fluorophore derivates. *Sensors*, **19(23)**, 5298.
- **LEFEVRE P. et BADETTI C. (1996).** Métabolisme de L'albumine. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, **15(4)**, 464-469.
- **LEFRERE B., DEDOME E., GARCIA-HEJL C., RAGOT C., CHIANEA D., DELACOUR H., CREMADES S. et VEST P. (2018).** Les bisalbuminémies : à propos d'un cas. *La Revue de Médecine Interne*, **39(12)**, 950-954.
- **LEVITT D.G. & LEVITT M.D. (2016).** Human serum albumin homeostasis: A new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. *International Journal of General Medicine*, **9**, 229-255.
- **LO S.F., MILLER W.G. & DOUMAS B.T. (2013).** Laboratory performance in albumin and total protein measurement using a commutable specimen: results of a college of american pathologists study. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **137**, 912–920.
- **LUO Z., LIU B., ZHU K., HUANG Y., PAN C., WANG B. & WANG L. (2018).** An environment-sensitive fluorescent probe for quantification of human serum albumin : Design, sensing mechanism, and its application in clinical diagnosis of hypoalbuminemia. *Dyes and Pigments*, **152**, 60–66.
- **MACIAZEK-JURCZYK M., JANAS K., POZYCKA J., SZKUDLAREK A., ROGOZ W., OWCZARZY A. & KULIG K. (2020).** Human serum albumin aggregation/fibrillation and its sabilities to drugs binding. *Molecules*, **25(3)**, 618.
- **MARSHALL W.J. et BANGERT S.K. (2005).** Biochimie Médicale – Physiopathologie et Diagnostic. Elsevier, 3^{ème} Ed., Masson, Paris.
- **MEDAILLE C., BRIEND-MARCHAL A. et BRAUN J.P. (2005).** Prélèvement sanguin. *EMC – Vétérinaire*, **2**, 1–13.
- **MEDINA-NAVARRO R., CORONA-CANDELAS J., BARAJAS-GANZALEZ S., DIAZ-FLORES M. & DURAN-REYES G. (2014).** Albumin antioxydant response to stress in diabetic nephropathy progression. *Plos One*, **9(9)**.
- **MICHAEL R. & UHING M.D. (2004).** The albumin controversy. *Clinics in Perinatology*, **31(3)**, 475-88.
- **MINCHIOTTI L., CARIDI G., CAMPAGNOLI M., LUGANI F., GALLIANO M. & KRAGH-HANSEN U. (2019).** Diagnostic, phenotype, and molecular genetics of congenital analbuminemia. *Frontiers in Genetics*, **10**.

- **MIR A.A., GOYAL B., DATTA S.K., IKKURTHI S. & PAL A. (2016).** Comparaison between measured and calculated free calcium values at different serum albumin concentrations. *Journal of Laboratory Physicians*, **8(2)**, 71-46.
- **NASIF W.A., MUKHTAR M.H., EL-EMSHATY H.M. & ALWAZNA H. (2018).** Redox state of human serum albumin and inflammatory biomarkers in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism during oral calcitriol supplementation for vitamine D. *The Open Medicinal Chemistry Journal*, **12**, 98-110.
- **PARK J.M., DO V.Q., SEO Y-S., DUONG M.T.H., AHN H-C., HUH H.J. & LEE M-Y. (2020).** Application of fisetin to the quantitation of serum albumin. *Journal of Clinical Medicine*, **9(2)**, 459-470.
- **PETERS T JR. (1985).** Serum Albumin. *Advances in Protein Chemistry*, **37**, 161-245.
- **POLONOVSKI M. (1997).** Biochimie Médicale IV : Biochimie Pathologique. Masson, Paris.
- **PUISSANT-LUBRANO B. (2018).** Evaluation of Cobas 8000® for the quantification of albumin and IgG in serum and cerebrospinal fluid. *Clinical Biochemistry*, **56**, 105-108.
- **RAMI ARAB L., BORDENAVE C., COLOMBIES B., DELMAS M.Y., DE-LA-FAILLE R., KARMANI M., DE PRECIGOUT V., SANDRINE D., MOREAU K. et BATS M.L. (2019).** La technique de dosage utilisée pour l'albumine plasmatique impacte la définition de la dénutrition biologique en hémodialyse. *Néphrologie Thérapeutique*, **15**, 314.
- **RANDO K., VAZQUEZ M., CERVINO G. & ZUNINI G. (2014).** Hypocalcaemia, hyperkalaemia and massive haemorrhage in liver transplantation. *Colombian Journal of Anesthesiology*, **42(3)**, 214-219.
- **ROCHU D. (1986).** L'Albumine Humaine : structure, synthèse et fonctions. *Revue Française de Transfusion et Immuno-hématologie*, **Tome XXIX(1)**, 13-33.
- **RONDEAU P. (2009).** Stress oxydant et glycation : relation structure et activités biologiques de l'albumine in vitro et in vivo dans le cadre de la pathologie diabétique. Thèse pour l'obtention du titre de Docteur en Biochimie. Université de la Réunion, Saint-Denis, Ile de la Réunion.
- **ROTHSCHILD M.A., ORATZ M. & SCHREIBE S.S. (1988).** Serum Albumin. *American Association for the Study of Liver Diseases*, **8(2)**, 385-401.
- **ROZGA J., PIATEK T. & MALKOWSKI P. (2013).** Human albumin old, new, and emerging applications. *Annals of Transplantation*, **18**, 205-217.
- **SETOYAMA H., TANAKA M., NAGUMO K., NAOE H., WATANABE T., YOSHIMARU Y., TATEYAMA M., SASAKI M., WATANABE H., OTAGIRI M., MARUYAMA T. & SASAKI Y. (2017).** Oral branched-chainaminoacid granules improve structure and function of humanserumalbumin in cirrhotic patients. *Journal of Gastroenterology*, **52**, 754–765.
- **SIVERTSEN A., ISAKSSON J., S LEIROS H-K., SVENSON J., SVENDSEN J-S. & OLAV BRANDSDAL B. (2014).** Synthetic cationic antimicrobial peptides bind with their hydrophobic parts to drug site II of human serum albumin. *BMC Structural Biology*, **14**.
- **SOETERS P.B., WOLFE R.R. & SHENKIN A. (2019).** Hypoalbuminemia:

- pathogenesis and clinical significance. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **43(2)**, 181–193.
- **SORVA A. (1992)**. Correction of serum calcium values for albumin biased in geriatric patients. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, **15(1)**, 59-69.
 - **STEPHANAZZI J. (2006)**. Hypoalbuminémie en réanimation : hypoalbuminémie et brûlures. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*, **10(5)**, 16–18.
 - **SUGIO S., KASHIMA A., MOCHIZUKI S., NODA M. & KOBAYASHI K. (1999)**. Crystal structure of human serum albumin at 2.5Å resolution. *Protein Engineering Design and Selection*, **12(6)**, 439-446.
 - **SZKUDLAREK A., PENTAK D., PLOCH A., POZYCKA J. & MACIAZEK-JURCZYK M. (2017)**. In vitro investigation of the interaction of tolbutamide and losartan with human serum albumin in hyperglycemia states. *Molecules*, **22(12)**, 2249.
 - **TAMION F. (2010)**. Albumine dans les états infectieux graves. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, **29(9)**, 629–634.
 - **TARNOKY A.L. (1980)**. Genetic and drug-induced variation in serum albumin. *Advances in Clinical Chemistry*, **21**, 102-136.
 - **THIEFIN G. & BEAUGERIE L. (2004)**. Toxic effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the small bowel, colon, and rectum. *Revue du Rhumatisme*, **72(2005)**, 601–611.
 - **THULLIER F., DEMARQUILLY C., SZYMANOWICZ A., GAILLARD C., BONIFACE M., BRAIDY C., DAUNIZEAU A., GASCHT D., GRUSON A., LAGABRIELLE J-F., LASNIER E., LEMDANI M., MACCHI V., POULIN G., de SAINTE HERMINE C., SAUCHO J., SCHELLENBERG F., SEVIN O. et VAUBOURDOLLE M. (2008)**. Turbidimétrie ou néphélométrie : quel choix pour le dosage de l'albumine, l'ApoA, la CRP, l'haptoglobine, l'IgM et la transthyrétine ? *Annales de Biologie Clinique*, **66(1)**, 63-78.
 - **TOGNI G., VOLKEN C. et SABO G. (2002)**. Préanalytique. *Forum Médical Suisse*, **6**, 113-120.
 - **UENO T., HIRAYAMA S., ITO M., NISHIOKA E., FUKUSHIMA Y., SATOH T., IDEI M., HORIUCHI Y., SHOJI H., OHMURA H., SHIMIZU T. & MIIDA T. (2013)**. Albumin concentration determined by the modified bromocresol purple method is superior to that by the bromocresol green method for assessing nutritional status in malnourished patients with inflammation. *Annals of Clinical Biochemistry*, **50(6)**, 576–584.
 - **VALDIGUIE P. (2000)**. Biochimie Clinique. Editions Médicales Internationales, 2ème Ed., Medecine Science, Paris.
 - **VAN DE LOGT A.E., RIJPMAN S.R., VINK C.H., PRUDON-ROSMULDER E., WETZELS J.F. & VAN BERKEL M. (2019)**. The bias between different albumin assays may affect clinical decision-making. *Kidney International.*, **95**, 1514–1517.
 - **VASSAULT A., HULIN A., CHAPUZET E., ARNAUD J., GIROUD C. et les membres du sous-groupe 2 analytique de la SFBC. (2010)**. Vérification/validation des performances d'une méthode d'analyse. *Annals of Clinical Biochemistry*, **28(1)**, 247-294.
 - **VASSAULT A., ARNAUD J. et SZYMANOVICZ A. (2011)**. Validation analytique

- des résultats. *Annales de Biologie Clinique*, **28(1)**, 223-226.
- **VERNEZ L. et KESSELER D. (2017)**. Brochure du Centre Suisse de Contrôle de Qualité. Centrifugation.
 - **WANG R.E., TIAN L. & CHANG Y-H. (2012)**. A homogeneous fluorescent sensor for human serum albumin. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **63**, 165-169.
 - **WEIGAND K. (1977)**. Die Regulation des serum albumins piegels unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. *Kiinische Wochen- schrift*, **55**, 295–305.
 - **WELLS F.E., ADDISON G.M. & POSTLETHWAITE R.J. (1985)**. Albumin Analysis in Serum of Haemodialysis Patients: discrepancies between bromocresol purple, bromocresol green and electroimmunoassay. *Annals of Clinical Biochemistry*, **22(3)**, 304–309.
 - **WELLS J.L. & DUMBRELL AC. (2006)**. Nutrition and aging: assessment and treatment of compromised nutritional status in frail elderly patients. *Clinical Interventions in Aging*, **1(1)**, 67–79.
 - **WILDE B. & KATSOUNAS A. (2019)**. Immune dysfunction and albumin-related immunity in liver cirrhosis. *Mediators of Inflammation*, **2019**, 1–9.
 - **XU Y., WANG L., WANG J., LIANG H. & JIANG X. (2011)**. Serum globulins contribute to the discrepancies observed between the bromocresol green and bromocresol purple assays of serum albumin concentration. *British Journal of Biomedical Science*, **68**, 120–125.
 - **YANG F., ZHANG Y. & LIANG H. (2014)**. Interactive association of drugs binding to human serum albumin. *International Journal of Molecular Sciences*, **15(3)**, 3580-3595.
 - **ZACCHERINI G. & BERNARDI M. (2019)**. The role and indications of albumin in advanced liver disease. *Acta Gastroenterology*, **82(2)**, 301-308.
 - **ZHANG X., BANSAL N., GO A.S. & HSU C. (2015)**. Gastrointestinal symptoms, inflammation and hypoalbuminemia in chronic kidney disease patients: a cross-sectional study. *BMC Nephrology*, **16**, 211.
 - **ZHENG X-H., CUI C., ZHON X-X., ZENG Y-X. & JIA W-H. (2013)**. Centrifugation: an important pre-analytic procedure that influences plasma micro RNA quantification during blood processing. *Chinese Journal of Cancer*, **32(12)**, 667-672.

Annexes

Annexe 1. Fiche technique de l'analyseur ADVIA® 1800**Composition de l'analyseur biochimique ADVIA® 1800**

Cet analyseur contient principalement :

- un panneau d'affichage et d'alimentation ;
- cinq plateaux : un plateau d'échantillons pour déposer les échantillons des patients, les contrôles, les calibrants et les diluants utilisés pour effectuer les mesures ; 2 plateaux des réactifs 1 et des réactifs 2 contenant les réactifs utilisés pour les dosages et les détergents utilisés quotidiennement pour le lavage et la prévention de la contamination ; un plateau réactionnel et un plateau de dilution ;
- sept pompes, qui peuvent servir à : l'échantillonnage (SP) ; l'aspiration de la sonde de dilution (DIP) ; la distribution de la sonde de dilution (DOP) ; le lavage de la sonde de dilution (DCP) ; le lavage du réactif et des échantillons (SRWP) et la distribution des réactifs 1 (RP1) et 2 (RP2) ;
- trois mélangeurs : 1 mélangeur de dilution et 2 mélangeurs réactionnels (1 et 2) ;
- un spectrophotomètre ;
- un analyseur d'électrolytes ;
- une station de traitement des données composée d'une souris ; un écran tactile ; une imprimante ; un clavier et un ordinateur muni d'un logiciel.

Maintenance journalière de l'analyseur biochimique ADVIA® 1800

Pour maintenir les performances de cet appareil, on effectue quotidiennement les opérations de maintenance suivantes :

- inspection et nettoyage des sondes ;
- inspection et nettoyage des agitateurs et des cupules de lavage du mélangeur ;
- vérification des réactifs et des solutions auxiliaires ;
- inspection et nettoyage des modules de lavage des cuvettes réactionnelles et des cuvettes de dilution ;
- inspection et nettoyage des protections anti-éclaboussures des cuvettes ;
- inspection et nettoyage des cupules de lavage de sonde ;
- inspection des pompes ;
- réalisation du lavage de démarrage : il rince les lignes de sondes, les cuvettes réactionnelles et les cuvettes de dilution ;
- réalisation du lavage d'arrêt : il utilise un détergent pour nettoyer les lignes des sondes, les cuvettes réactionnelles, les cuvettes de dilution et les composants de l'ISE ;
- réalisation des lavages supplémentaires des électrodes de l'analyseur d'électrolytes (ISE) ;
- enregistrement des pentes de l'ISE.

Annexe 2. Fiche technique de l'analyseur ARCHITECT® ci4100**Composition de l'analyseur biochimique ARCHITECT® ci4100**

Cet analyseur contient principalement :

- les portoirs échantillons : Les portoirs échantillons sont des racks utilisés pour le transport des échantillons de patients, de calibrateurs ou de contrôles vers les pipeteurs échantillons ;
- une section de routine et prioritaire du passeur d'échantillons ;
- un centre de contrôle (SCC) : est la partie informatique qui constitue l'interface du logiciel avec l'analyseur et qui peut servir de connexion avec l'informatique central ;
- 2 modules d'analyse : le module c et le module i ;
 - a. Module c : comporte un système de distribution des échantillons, un système de distribution des réactifs, un centre des solutions communes et des pompes, ainsi qu'un carrousel composé d'un carrousel interne, un carrousel externe, des cartouches de réactifs et un carrousel réactionnel ;
 - b. Module i : comportant un centre d'analyse dans lequel les échantillons et réactifs sont distribués et mélangés dans les cupules réactionnelles placées dans la couronne réactionnelle, où les analyses sont effectuées. Il comporte également un centre des solutions communes et des déchets (zone de stockage des solutions de préactivation/d'activation, zone de stockage du tampon de lavage et zone de stockage des déchets) ;
- un bidon de déchets liquides concentrés destiné à recueillir les déchets liquides concentrés des cuvettes ;
- une pompe externe d'évacuation des déchets ;
- un écran tactile, un clavier et périphériques de pointage;

Maintenance journalière de l'analyseur biochimique ARCHITECT® ci4100

Pour maintenir les performances des appareils, on effectue chaque jour les opérations de maintenance suivantes :

- le renouvellement des seringues, des solutions de lavage et des réactifs consommés ;
- la vérification de la pompe à déchets ;
- la vérification de la pureté de l'eau desionisée ;
- la vérification des composants ICT ;
- le nettoyage des agitateurs, des aiguilles et des cuvettes.

Annexe 3. Fiche technique des contrôles Lyphocheck 1 et 2

BIO-RAD**Lyphocheck® Assayed Chemistry Control
Levels 1 and 2****REF**C-310-5 Level 1 12 x 5 mL
C-315-5 Level 2 12 x 5 mL
313X MiniPak 2 x 5 mL**CE** 0459**IVD****EXP** 2023-07-31**LOT** 26480Level 1 26481
Level 2 26482<http://www.myeinserts.com/26480>**UTILISATION**

Lyphocheck Assayed Chemistry Control est un sérum titré de contrôle de la qualité permettant de surveiller la précision des tests réalisés en laboratoire pour les analytes dont la liste figure sur cette notice.

INTRODUCTION ET PRINCIPE

L'utilisation des produits de contrôle de la qualité est indiquée pour évaluer de façon objective la précision des méthodes et des techniques utilisées et fait partie intégrante des bonnes pratiques de laboratoire. Plusieurs concentrations sont disponibles pour permettre la surveillance de la fiabilité du système d'analyse.

Pour les clients en Allemagne : Des produits de contrôle de qualité sont nécessaires pour l'évaluation des performances de laboratoire comme décrit dans la « Directive pour la garantie de la qualité des tests médicaux de laboratoire selon l'Association Médicale Allemande » (règlement de Rili-BÄK).

RÉACTIF

Ce produit est préparé à partir de sérum humain avec ajout de produits chimiques, de substances biochimiques purifiées (extraits de tissus d'origine humaine et animale), de médicaments thérapeutiques, de stabilisants et de conservateurs. Ce produit est fourni sous forme lyophilisée pour assurer une meilleure stabilité.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Ce produit restera stable jusqu'à la date de péremption s'il est conservé non ouvert entre 2 et 8 °C.

Reconstitué et réfrigéré : Une fois reconstitué et conservé convenablement fermé entre 2 et 8 °C, ce produit sera stable comme suit :

- Tous les analytes : 7 jours

Exceptions :

- T3 (libre), Phosphatase acide (totale) et Phosphatase acide prostatique (PAP) : 3 jours

Reconstitué et congelé : Une fois reconstitué et conservé convenablement fermé entre -10 et -20 °C, ce produit sera stable comme suit :

- Tous les analytes : 30 jours

Exceptions :

- Tobramycine : 20 jours

- T3 (libre) : 10 jours

Une fois décongelé, le produit ne doit pas être recongelé. Éliminer le produit restant.

Ce produit est expédié à température ambiante.

MODE OPÉRATOIRE

Ce produit doit être traité comme les échantillons de patients, en respectant les instructions accompagnant l'appareil, le kit ou le réactif utilisé.

À l'aide d'une pipette volumétrique ou d'un instrument équivalent, reconstituer chaque flacon avec 5,0 mL d'eau distillée ou désionisée. Remettre le bouchon et laisser le produit reposer pendant environ 20 minutes, en l'agitant de temps en temps.

Avant utilisation, homogénéiser le produit en imprimant un léger mouvement de rotation au flacon plusieurs fois. Ne pas mélanger par retournement si une analyse de trace métallique doit être effectuée. Après chaque utilisation, reboucher rapidement et conserver le produit dans les conditions appropriées.

Tout déchet doit être éliminé conformément aux réglementations locales relatives au traitement des déchets. Si le conditionnement est endommagé, contacter le bureau des ventes ou le service technique local de Bio-Rad Laboratories.

LIMITES

1. Ne pas utiliser ce produit après la date de péremption.
2. En cas de contamination microbienne ou de trouble excessif du produit reconstitué, éliminer le flacon.
3. Ce produit n'est pas conçu pour être utilisé comme étalon.

ATTENTION

Produit d'origine biologique. À considérer comme potentiellement infectieux.

Chaque unité provenant d'un donneur humain et utilisée dans la préparation de ce produit a été analysée à l'aide de méthodes approuvées par la FDA (Food and Drug Administration, U.S.A.). Les résultats des tests se sont avérés négatifs pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC). Il est possible que ce produit contienne d'autres substances d'origine humaine pour lesquelles il n'existe pas de test agréé. Conformément aux bonnes pratiques de laboratoire, toute substance d'origine humaine doit être considérée comme potentiellement infectieuse et doit être manipulée avec les mêmes précautions que celles utilisées pour les échantillons de patients.

Une fiche de sécurité (SDS) est à disposition des utilisateurs professionnels sur le site www.bio-rad.com.

CARACTÉRISTIQUES

Ce produit lyophilisé est fabriqué selon des normes rigoureuses de contrôle de la qualité. Pour obtenir des résultats reproductibles, le contrôle doit être convenablement conservé et manipulé, tel que décrit dans cette notice.

DÉTERMINATION DES VALEURS

Les valeurs moyennes et les plages correspondantes de ± 3 écarts-types indiquées sur les fiches de données des valeurs cibles (Assignment of Values Data Charts, disponibles séparément) ont été déterminées à partir d'analyses répétées et sont propres à ce lot de produit. Les données du programme interlaboratoire Unity™ sont incluses dans la détermination de certaines plages. Les tests indiqués ont été réalisés par le fabricant et/ou par des laboratoires indépendants à l'aide de réactifs validés par le fabricant et sur un échantillonnage représentatif de ce lot de produit. Il est recommandé à chaque laboratoire d'établir ses propres plages de valeurs acceptables et de n'utiliser les valeurs fournies qu'à titre indicatif. Pendant la durée de vie de ce contrôle, les plages établies par chaque laboratoire peuvent varier par rapport à celles indiquées. [Nos clients basés en Allemagne doivent se conformer aux exigences du règlement de Rili-BÄK.] Les variations dans le temps et entre laboratoires peuvent être dues à des différences de méthodes, d'appareils et de réactifs employés par chaque laboratoire ou à des modifications de la méthode d'analyse employée par le fabricant.

Le programme interlaboratoire Unity™ est un logiciel appartenant à Bio-Rad contenant plus de 2 milliards de points de données QC provenant de milliers de laboratoires.

COMMENT OBTENIR LES FICHES DE DONNÉES

Les fiches de données sont disponibles sur Internet, à www.myeinserts.com/26480. Suivre les instructions fournies sur le site web pour recevoir par courriel les avis de mise à jour des notices. Contacter l'agence locale Bio-Rad Laboratories pour recevoir les fiches de données par d'autres moyens.

Annexe 4. Normes d'acceptabilité d'Anne Vassault (ANNE VASSAULT, 1999)

article original

Tableau 3. Limites d'acceptabilité proposées

Analyte	Unité	Domaine de mesure (indicatif)	Valeurs usuelles (indicatives) (adultes)	Niveaux			Inter-vale %	Répétabilité CV %			Reproductibilité CV %			Justesse %			Inexactitude %			Comparaison de techniques								
				Bas	Moyen	Élevé		Bas	Moyen	Élevé	Bas	Moyen	Élevé	Bas	Moyen	Élevé	Bas	Moyen	Élevé	Bas	Moyen	Élevé	Normes de suivi			Normes interprétation		
							Bas																Moyen	Élevé	Bas	Moyen	Élevé	Bas
Dosages plasmatiques																												
Acide urique	µmol/l	10-1 000	150-500	150	300	450	15	2,7	2,4	2,1	3,5	3,2	2,8	7,1	6,2	5,3	8,0	7,0	6,0	23	41	53	21	37	48			
Ammonium	µmol/l	1-1 000	10-50	50	100	200	20	5,3	4,5	3,8	7,0	6,0	5,0	7,1	6,7	6,2	16,0	9,0	8,0	15	25	42	7	13	25			
Bicarbonates	mmol/l	5-50	20-29	10	20	30	15	7,5	6,0	4,5	10,0	8,0	6,0	6,6	6	5,3	12	10,0	8,0	4,2	6,8	7,6	1,3	2,4	3,2			
Bilirubine	µmol/l	5-400	5-17	15	50	150	15	5,1	4,2	3,2	9,5	5,6	4,2	13,4	10,6	11,2	15,0	12,0	12,0	4,3	11,9	26,7	4,0	19,6	33,7			
Calcium ionisé	mmol/l	0,20-5,00	1,05-1,30	0,50	1,00	1,50	10	1,2	1,2	1,2	1,5	1,6	1,6	1,7	1,7	1,7	2,3	2,3	2,3	0,64	0,07	0,10	0,03	0,05	0,07			
Calcium total	mmol/l	0,50-5,00	2,25-2,60	1,80	2,40	3,40	4	1,2	1,2	1,2	1,6	1,6	1,6	1,7	1,7	1,7	2,3	2,3	2,3	0,12	0,16	0,23	0,06	0,08	0,11			
Chlorure	mmol/l	50-200	96-108	80	105	120	4	1,2	1,2	1,2	1,5	1,6	1,6	1,9	1,9	1,9	2,5	2,5	2,5	5,4	7,1	8,1	3,1	4,0	4,6			
Cholestérol	mmol/l	3,2-6,5	3,2-6,5	3,0	5,0	8,0	10	3,0	3,0	3,0	4,9	4,0	4,0	5,7	5,7	5,7	7,0	7,0	7,0	0,51	0,85	1,26	0,34	0,57	0,92			
Chol. HDL	mmol/l	0,2-5,0	1,0-2,0	0,8	1,4	2,2	10	4,5	4,5	4,5	5,9	5,0	5,0	8	8	8	10,0	10,0	10,0	0,30	0,36	0,56	0,13	0,22	0,35			
Creatinine	mmol/l	10-1 000	60-110	50	140	590	10	4,5	3,4	1,6	5,9	4,5	2,4	8	7,8	7,6	10,0	9,0	8,0	1,7	4,2	6,8	1,3	5,5	5,5			
Fer	mmol/l	0,5-100,0	9,0-30,0	5,0	20,0	40,0	15	6,0	3,8	3,0	9,0	5,0	4,0	12,7	8,7	6,9	15,0	10,0	8,0	8,5	68,0	272,0	3,3	24,0	96,0			
Ferritine	µg/l	2-1 500	10-350	20	200	800	20	7,5	6,0	6,0	10,0	8,0	8,0	9,3	6	6	13,0	10,0	10,0	0,42	1,35	5,00	0,30	0,70	2,70			
Folates	µg/l	2-9	1-4	1	4	15	20	7,5	6,0	6,0	10,0	8,0	8,0	11	6,9	6,9	15,0	12,0	12,0	4,2	8,5	12,7	3,5	6,0	7,5			
Fruitesamines	mmol/l	10-1 000	200-265	200	400	600	10	3,8	3,8	3,8	5,9	5,0	5,0	8,7	7,5	6,2	10,0	9,0	8,0	4,2	8,5	12,7	3,5	6,0	7,5			
Glucose	mmol/l	0,5-50,0	4,0-6,8	2,0	6,0	16,0	10	2,4	1,8	1,2	3,2	2,4	1,6	5,1	4,4	3,7	6,0	5,0	4,0	0,3	0,6	1,1	0,2	0,5	1,2			
Hb A1c	%	1,0-15,0	3,5-6,5	4,0	7,0	10,0	10	3,8	3,8	3,8	5,9	5,0	5,0	6,2	6,2	6,2	8,0	8,0	8,0	0,8	1,3	2,1	0,5	0,9	1,2			
Lactate	mmol/l	0,2-15,0	0,4-2,0	1,0	3,0	8,0	20	3,8	3,8	3,8	5,9	5,0	5,0	8,7	8,7	8,7	10,0	10,0	10,0	0,08	0,13	0,22	0,04	0,09	0,16			
Magnésium	mmol/l	0,10-4,00	0,70-1,00	0,50	0,90	1,60	10	3,0	2,4	2,4	4,0	3,2	3,2	4,5	5,1	5,1	5,6	6,0	6,0	0,08	0,12	0,22	0,04	0,09	0,16			
Phosphates	mmol/l	0,20-5,00	0,60-1,50	0,50	1,50	3,00	10	3,0	2,5	1,8	4,0	3,3	2,4	3,9	4,5	5,1	5,6	5,6	5,6	0,17	0,27	0,41	0,11	0,25	0,37			
Potassium	mmol/l	3,5-5,0	3,5-5,0	2,0	4,0	6,0	8	1,5	1,2	1,2	2,0	1,6	1,6	2,9	3,1	3,1	3,5	3,5	3,5	0,4	0,6	0,9	0,1	0,2	0,3			
Protéines tot.	g/l	20-120	60-76	40	65	90	8	2,4	1,8	1,8	3,2	2,4	2,4	3,8	3,8	3,2	5,0	4,5	4,0	5,4	6,6	9,2	3,1	4,9	5,8			
Sodium	mmol/l	50-180	135-145	120	140	160	3	1,0	0,8	0,7	1,3	1,1	0,9	1,5	1,4	1,3	2,0	1,8	1,6	0,6	0,5	0,1	0,6	0,4	0,2			
Triglycérides	mmol/l	0,20-15,00	0,40-1,80	0,50	1,50	3,00	15	4,2	3,6	3,6	5,6	4,8	4,8	8,3	6,4	6,4	10,0	8,0	8,0	0,6	0,31	0,61	0,09	0,19	0,38			
Urée	mmol/l	0,5-50,0	2,5-7,5	2,5	10,0	25,0	15	4,5	3,0	1,8	6,0	4,0	2,5	10,4	6,9	6,3	12,0	8,0	5,0	0,6	1,7	2,7	0,5	1,4	2,2			
Dosages urinaires																												
Acide urique	mmol/l	0,1-5,0	1,5-4,5	0,5	1,5	4,0	15	4,5	3,8	3,0	6,0	5,0	4,0	10,4	8,7	6,9	12,0	10,0	8,0	0,1	0,3	0,7	0,1	0,3	0,6			
Calcium	mmol/l	0,1-5,0	1,5-7,5	1,0	2,5	4,0	10	3,0	3,0	3,0	4,0	4,0	4,0	10	10	10	8,0	7,0	6,0	0,2	0,4	0,7	0,2	0,5	0,8			
Chlorure	mmol/l	10-175	26-130	30	80	140	10	3,8	3,0	2,3	5,0	4,0	3,0	6,7	4,5	4	10,0	6,0	5,0	6	14	19	5	7	11			
Creatinine	mmol/l	0,5-25	6-18	1	8	20	10	4,5	3,6	3,8	6,0	5,0	5,0	8	6,2	6,2	10,0	8,0	8,0	0	2	4	0	1	3			
Glucose	mmol/l	0,5-70,0	< 0,1	1,0	10,0	30,0	10	4,5	3,6	3,8	6,0	5,0	5,0	5,3	4,9	6,2	8,0	7,0	8,0	0,3	2,1	6,4	0,1	1,0	3,7			
Magnésium	mmol/l	0,5-10,0	3,0-5,0	0,5	2,0	6,0	10	4,5	4,5	4,5	6,0	6,0	6,0	8	8	8	10,0	10,0	10,0	0,1	0,5	1,5	0,1	0,3	1,0			
Microalbumine (1)	mg/l	2-500	= 10	20	50	100	10	6,0	4,5	4,5	6,0	6,0	6,0	8,8	8	8	12,0	10,0	10,0	7	13	26	4	8	16			
Phosphates	mmol/l	0,8-40,0	10,0-30,0	2,0	10,0	20,0	10	4,5	4,5	4,5	6,0	6,0	6,0	10,4	8	6,2	12,0	10,0	8,0	0,5	2,6	4,2	0,4	1,6	2,5			
Potassium	mmol/l	2-300	25-130	20	100	200	10	3,8	3,8	3,8	5,9	5,0	4,0	4,9	4,9	4,5	7,0	7,0	6,0	4	21	34	2	10	18			
Protéines	g/l	0,10-2,00	< 0,15	0,20	0,60	1,20	10	6,8	5,3	3,8	9,0	7,0	5,0	17,9	13,3	8,7	20,0	15,0	10,0	0,08	0,18	0,25	0,07	0,16	0,21			
Sodium	mmol/l	5-300	20-200	20	100	200	10	3,8	3,8	3,8	5,9	5,0	4,0	4,9	4,9	4,5	7,0	7,0	6,0	4	21	34	2	10	16			
Urée	mmol/l	10-500	100-500	10	150	350	10	4,5	4,5	3,8	6,0	6,0	5,0	8	6,7	6,2	10,0	9,0	8,0	3	38	74	2	20	44			
Enzymes																												
5' nucléotidase	U/l	0-50	0-5	10	20	50	15	4,5	4,5	3,8	6,0	6,0	5,0	8	6,7	6,2	10,0	9,0	8,0	3	5	11	2	3	6			
α-amylase	U/l	0-500	< 80	60	150	400	10	4,5	4,5	3,8	6,0	6,0	5,0	8	6,7	6,2	10,0	9,0	8,0	13	39	65	8	20	50			
ALAT 37 °C	U/l	0-800	10-65	20	50	200	10	4,5	4,5	3,8	6,0	6,0	5,0	8	6,7	6,2	10,0	9,0	8,0	5	13	42	3	7	25			
ASAT 37 °C	U/l	0-800	10-45	20	50	200	10	4,5	4,5	3,8	6,0	6,0	5,0	8	6,7	6,2	10,0	9,0	8,0	5	13	42	3	7	25			
CK 37 °C	U/l	0-500	30-160	50	100	400	10	4,5	4,5	3,8	6,0	6,0	5,0	8	6,7	6,2	10,0	9,0	8,0	13	26	65	8	13	50			
GGT 37 °C	U/l	0-800	10-65	20	50	390	10	4,5	4,5	3,8	6,0	6,0	5,0	8	6,7	6,2	10,0	9,0	8,0	5	13	63	3	7	49			
LDH 37 °C	U/l	0-1 200	210-450	150	300	900	10	4,5	4,5	3,8	6,0	6,0	5,0	8	6,7	6,2	10,0	9,0	8,0	38	76	191	24	40	112			
Lipase (turbidimétrique)	U/l	0-700	50-190	80	200	400	10	4,5	4,5	3,8	6,0	6,0	5,0	8	6,7	6,2	10,0	9,0	8,0	20	51	85	13	27	50			
PSL 37 °C	U/l	1-1 000	40-110	20	50	390	10	4,5	4,5	3,8	6,0	6,0	5,0	8	6,7	6,2	10,0	9,0	8,0	5	13	63	3	7	49			
Immunochimie																												
α1-antitrypsine	g/l	0,5-10	1,5-4	1	2	4	10	4,5	4,5	3,8	6,0	6,0	5,0	10,4	10,4	8,7	12,0	12,0	10,0	0,25	0,51	0,65	0,21	0,42	0,69			
α2-macroglobuline	g/l	0,5-10	1,5-3,5	1	2	4	10	4,5	3,8	3,0	6,0	5,0	4,0	5,3	6,2	6,9	8,0	8,0	8,0	0,25	0,42	0,68	0					