

Le point sur l'albumine glyquée

Insights on glycated albumin

Anne Hay-Lombardie¹

Saïd Kamel²

Edith Bigot-Corbel¹

¹ Laboratoire de biochimie,
Centre hospitalier universitaire
de Nantes, Hôpital Guillaume
et René Laënnec, Nantes, France

² Laboratoire de biochimie,
Centre hospitalier universitaire
d'Amiens, Amiens, France

Résumé. L'albumine plasmatique peut comme toutes les protéines subir le phénomène de glycation pour donner de l'albumine glyquée. Cette glycation va modifier la structure et donc les fonctionnalités de l'albumine. La glycation de l'albumine est supérieure à celle de l'hémoglobine car sa composition est riche en acides aminés basiques et il s'agit d'une protéine extracellulaire abondante et facilement accessible. La mesure au laboratoire de l'albumine glyquée est possible. Sa valeur reflète l'équilibre glycémique sur une période de 3 semaines du fait de la demi-vie de l'albumine, et montre tout son intérêt dans les cas où le dosage de l'HbA_{1c} est impossible ou mis en défaut. Il semble également que l'albumine glyquée présente un intérêt pronostique chez le sujet insuffisant rénal chronique qu'il soit dialysé ou non. Son dosage pourrait remplacer celui des fructosamines et apporter des informations supplémentaires à celui de l'HbA_{1c}.

Mots clés : albumine glyquée, équilibre glycémique, fructosamines, glycation, HbA_{1c}

Abstract. Like all proteins, plasma albumin can undergo glycation to produce glycated albumin. This glycation will change the structure and therefore functionalities of albumin. Because of its accessibility, its high concentration and its half-life the glycation of albumin is greater than that of haemoglobin. Laboratory measurement of glycated albumin is possible. The value of glycated albumin reflects the glycaemic balance over a period of 3 weeks, and shows its interest in cases where the determination of HbA_{1c} is impossible or deficient. It also seems that the glycated albumin has a prognostic interest in the chronic kidney disease patients dialyzed or not. In some patients, the assay of glycated albumin could replace measurement of fructosamines and provide additional information to HbA_{1c} values.

Key words: glycated albumin, glycemic control, fructosamines, glycation, HbA_{1c}

Article reçu le 12 février 2019,
accepté le 22 juin 2019

Un mauvais équilibre glycémique s'accompagne d'une augmentation des complications dégénératives liées à la glycation exagérée des protéines. La surveillance de l'équilibre glycémique des sujets diabétiques est primordiale et est réalisée selon les recommandations de la Haute autorité de santé par le dosage régulier de l'HbA_{1c}. Dans certaines circonstances, le dosage de l'HbA_{1c} est impossible et dans certaines situations pathologiques le résultat peut être sous-estimé ou surestimé. Il est alors possible de doser les fructosamines qui vont refléter l'équilibre glycémique du sujet sur une période de 3 semaines environ.

Disponible dans certains pays depuis plusieurs années, il est désormais possible en France de réaliser le dosage de l'albumine glyquée. Nous proposons dans cet article de faire le point sur ce biomarqueur en abordant la glycation de l'albumine et les impacts de la glycation sur sa fonctionnalité, les conditions de son dosage, et l'intérêt avéré et potentiel qu'il représente dans la surveillance biologique du sujet diabétique.

La glycation des protéines

La glycation est une réaction physiologique générale (*in vivo/in vitro*), irréversible et cumulative qui concerne toutes les protéines de l'organisme : circulantes et

Correspondance : E. Bigot-Corbel
<edith.bigot@chu-nantes.fr>

tissulaires, extracellulaires et intracellulaires. La réaction de glycation des protéines est possible par de nombreux oses mais tous ne présentent pas le même pouvoir glyquant. Ainsi à concentration normale dans le sang le glucose est faiblement glyquant (environ 10 fois moins que le fructose et 20 fois moins que le ribose), cependant en situation d'hyperglycémie l'augmentation de la glycation entraîne une production exagérée de protéines glyquées dont les propriétés physico-chimiques et fonctionnelles vont être modifiées [1].

La glycation est la première étape de la réaction de Maillard. Il s'agit d'une réaction chimique non enzymatique correspondant à la réaction entre la fonction aldéhyde d'un sucre et la fonction amine d'une protéine.

Le glucose et le fructose vont ainsi se fixer sur les groupements ϵ -aminés des lysine et arginine de la protéine et/ou sur les groupements α -aminés N-terminaux des protéines. La liaison covalente aldimine qui se forme entre la fonction aldéhyde du glucose et le radical $-NH_2$ de la protéine aboutit à une base de Schiff. Cette réaction physiologique est assez rapide et potentiellement réversible. Sa vitesse dépend de la concentration en glucose et du temps d'exposition.

La deuxième étape appelée réarrangement d'Amadori correspond à un changement de conformation spatiale de la base de Schiff ou isomérisation pour former une liaison cétoamine plus stable que la liaison aldimine. Cette deuxième étape est irréversible *in vivo* et dépend de la concentration en glucose.

La troisième étape correspond à des réactions de déshydratation, d'oxydation, de clivages et de pontages donnant naissance aux produits finaux de glycation ou *advanced glycation end products* (AGE). Cette dernière étape dépend de l'hyperglycémie et du turn-over de la protéine.

Les biomarqueurs utilisables dans la surveillance de l'équilibre glycémique du sujet diabétique sont des protéines ayant subi cette glycation ainsi que le réarrangement d'Amadori : il s'agit de l'HbA_{1c}, des fructosamines et de l'albumine glyquée.

L'albumine glyquée

L'albumine glyquée représente la protéine majoritairement estimée par le dosage des fructosamines qui correspondent à l'ensemble des protéines plasmatiques glyquées. Des taux élevés d'albumine glyquée sont associés aux complications diabétiques mais aussi aux pathologies neurodégénératives et vasculaires. Des méthodes de dosage sont désormais disponibles pour doser spécifiquement l'albumine glyquée.

Métabolisme de l'albumine

Synthétisée exclusivement par les hépatocytes, l'albumine est la protéine plasmatique la plus abondante, représentant

60 % des protéines totales, la concentration physiologique adulte est comprise entre 35 et 50 g/L.

L'albumine présente des fonctions importantes incluant : le pouvoir tampon sanguin, le maintien de la pression oncotique, le transport d'ions et de métabolites endogènes et exogènes et un rôle anti-oxydant [2].

L'albumine est une holoprotéine constituée de 585 acides aminés, de poids moléculaire égal à 66,4 kDa. Elle comprend 35 résidus cystéine dont un seul à l'état réduit n'est pas impliqué dans les liaisons disulfures intramoléculaire. Les études cristallographiques montrent que la structure tridimensionnelle de l'albumine est composée de 3 domaines globulaires (I, II, III) formant un V stabilisé par 17 ponts disulfures et qu'elle est constituée d'environ 67 % d'hélices α , 10 % de feuillets β et de 23 % de chaînes latérales. Son point isoélectrique (pHi) varie de 4,8 à 5,28, l'albumine se comporte donc comme un anion au pH physiologique.

L'albumine est capable d'interagir avec un grand nombre de ligands : acides gras, hormones, métabolites, métaux de transition, médicaments. . . [3]. La fixation des médicaments se fait *via* 4 sites de fixation, elle modifie la structure tertiaire et peut entraîner une compétition entre les différents ligands.

L'albumine constitue l'antioxydant plasmatique majeur *via* plusieurs mécanismes. Soit directement par le résidu Cys-34 qui se trouve majoritairement à l'état réduit et représente un site de protection antioxydant, mais également par la capacité de liaison à l'albumine de divers antioxydants : par exemple la bilirubine ou l'homocystéine dont une concentration plasmatique élevée génère un stress oxydant (SO) ou par la fixation de ligands en particulier les métaux de transition comme le Cu^{2+} ou/et le Fe^{2+} qui une fois liés à l'albumine ne pourront pas participer à la réaction de Fenton. Enfin la fixation des acides gras polyinsaturés (AGPI) à l'albumine va les protéger de la peroxydation lipidique [2, 4].

La demi-vie de l'albumine humaine est de 21 jours. Elle est renouvelée quotidiennement à hauteur de 4 à 6 %. Entre sa synthèse et sa dégradation elle effectue environ 15 000 passages dans le sang. Cette circulation dépend entre autres de l'interaction avec le récepteur néonatal Fc (FcRn), exprimé à la surface de nombreuses cellules dont les cellules endothéliales, épithéliales mais également rénales [5]. Le FcRn est un récepteur membranaire hétéro-dimérique apparenté au complexe majeur d'histocompatibilité de classe I, capable de prendre en charge les immunoglobulines G (IgG) et l'albumine grâce à des liaisons dépendantes du pH. Les deux ligands connus du FcRn sont l'albumine et les IgG et l'affinité du ligand pour le récepteur est 100 fois plus élevée en milieu acide. L'une des fonctions majeures du FcRn est connue sous le nom de recyclage. Elle consiste à extraire les IgG de la voie du catabolisme endothélial des

protéines plasmatiques pour les restituer intactes dans la circulation. Les IgG partagent cette propriété en exclusivité avec l'albumine qui se lie aussi à FcRn et bénéficie du recyclage. Chez la souris, on a pu calculer que FcRn protège de la dégradation la moitié des molécules d'albumine internalisées, ce qui pourrait être un mécanisme énergétiquement plus économique pour l'organisme que la synthèse *de novo*. De récentes études ont montré la présence de FcRn dans la bordure en brosse des cellules tubulaires proximales, et la visualisation directe de la transcytose de l'albumine dans ces cellules tubulaires proximales [6, 7].

Glycation de l'albumine

La réaction entre le glucose et la fonction amine d'un des acides aminés de l'albumine, forme une base de Schiff qui subit le réarrangement d'Amadori. La fructosyl-lysine qui est le produit d'Amadori majoritairement formé *in vivo* est retrouvé à différentes positions sur la molécule d'albumine glyquée. La glycation se produit préférentiellement dans les domaines II et III de l'albumine. En effet, l'albumine peut être glyquée sur le résidu N-terminal mais aussi théoriquement sur les 59 résidus lysine et les 24 résidus arginine. Cependant seul un nombre réduit de ces résidus sont concernés par la glycation *in vivo* et *in vitro* : la lysine 525 du domaine III est considérée dans de nombreuses études comme le site préférentiel de glycation (jusqu'à 33 % de l'ensemble de la glycation), les lysines 439, 199, 51, 378, 545, 12, 233, 276, 281, 317 et 323 sont également impliquées, et il faut noter que la glycation en position N-terminale n'est pas majoritaire, tout comme la glycation sur les résidus arginine [8]. La glycation variable selon l'acide aminé dépend de l'accessibilité de la position de l'acide aminé, du pKa local pour le groupe aminé en fonction du site, et des effets locaux induits par la réaction catalytique de glycation [9].

L'albumine étant une protéine extracellulaire, le taux de glycation de l'albumine est supérieur à celui de l'hémoglobine. À concentration égale de glucose et *in vitro*, il se forme entre 5 et 10 fois plus d'albumine glyquée que d'HbA_{1c} et la formation est plus rapide [10].

Modifications induites par la glycation

Il est clairement démontré par différentes techniques physiques (fluorescence, Transformée de Fourier infra-rouge, dichroïsme circulaire, spectroscopie...) que la molécule d'albumine glyquée possède moins d'hélices α et plus de feuillettes β que l'albumine non modifiée. La glycation en modifiant la structure de l'albumine va donc potentiellement affecter sa capacité de liaison à certains métabolites et/ou médicaments.

De nombreuses études utilisant des techniques variables ont été réalisées pour caractériser la liaison à l'albumine

glyquée de différentes molécules et médicaments soit après glycation de l'albumine *in vitro* (par le glucose ou d'autres molécules), soit à partir de sérums d'animaux ou de patients diabétiques (le plus souvent de type 2) [11].

De façon globale on observe plutôt une diminution de l'affinité de l'albumine glyquée pour les molécules suivantes : la warfarine (20 %), les salicylates, les sulfonyles, la phénylbutazone, l'ibuprofène, le kétoprofène (30-50 %), la phénytoïne, le valproate de sodium, le diazépam. Il semblerait qu'il n'y ait pas de modification pour la digitoxine. À noter la diminution importante de liaison à l'albumine glyquée de la bilirubine (50 %), et aussi des acides gras (jusqu'à 50 % selon le type d'acide gras). La diminution de la capacité de fixation des médicaments pourrait être expliquée par la présence en quantité plus importante d'acides gras libres lorsque l'albumine est glyquée [12-15], ces acides gras libres entrant alors en compétition avec l'albumine pour la fixation de ces molécules.

Des études en spectrométrie de masse montrent des profils différents entre l'albumine de patients diabétiques de type 2 et celle de sujets sains. *In vivo*, la fixation de fer est diminuée sur l'albumine de sujets diabétiques. L'albumine de sujets diabétiques présente une diminution de la capacité de liaison des acides gras non estérifiés (AGNE). Des plaquettes sanguines incubées avec de l'albumine provenant de sujets diabétiques de type 2 présentent une capacité d'agrégation deux fois plus importante et produisent des quantités plus élevées de métabolites de l'acide arachidonique que des plaquettes incubées avec de l'albumine de sujets sains [16]. Lorsque la capacité de liaison des AGNE à l'albumine est diminuée, une plus grande quantité d'acide arachidonique est disponible pour la production de métabolites actifs dans l'agrégation plaquettaire. Ce mécanisme nouvellement décrit, en plus de l'hypoalbuminémie, peut contribuer à l'hyperactivité plaquettaire et à l'augmentation de la thrombose, chez les patients atteints de diabète de type 2 [16].

Les modifications physico-chimiques de l'albumine impactent son élimination rénale en affectant ses capacités de liaison au FcRn présent dans les cellules tubulaires, et/ou son trafic intracellulaire. De ce fait l'albumine glyquée est excrétée en quantité plus importante que l'albumine non glyquée, entraînant une augmentation de la proportion d'albumine glyquée dans l'urine par rapport au plasma. En effet l'efficacité de la réabsorption tubulaire rénale de l'albumine glyquée est moindre du fait de la diminution de son affinité à pH = 6,0 pour le FcRn [17].

L'albumine glyquée aggrave l'insulino-résistance : en effet, l'albumine glyquée induit le relargage de TNF α (*tumor necrosis factor α*) par des lignées monocytaires humaines, ainsi qu'une inhibition sélective de la voie PI3K (phosphatidylinositol-kinase de type 3)/PKB de la cascade

de signalisation induite par la fixation de l'insuline sur son récepteur au niveau de cellules musculaires de rat, sans modification ni de la voie RAS/ERK (*extracellular signal-regulated kinases*) ni des actions mitogéniques de l'insuline [18-23].

Il ressort de ces différentes études que le phénomène de glycation induit d'importantes modifications dans la structure tridimensionnelle de l'albumine, ses fonctions, son métabolisme cellulaire et sa dégradation. La question reste toutefois ouverte quant à la relevance clinique de ces différentes modifications observées. Néanmoins, l'albumine glyquée apparaît comme un nouveau biomarqueur potentiel de la surveillance du sujet diabétique en expliquant la progression de certaines complications du diabétique.

Méthodes de dosage

De nombreuses méthodes de dosage permettent de doser l'albumine glyquée : chromatographie d'affinité (boronate), chromatographie par échange d'ions, chromatographie liquide haute performance (CLHP), radio-immunoassay (RIA), Elisa. Cependant ces méthodes ne sont pas utilisables en routine.

Récemment une méthode fiable et automatisable a été développée. Il s'agit d'une méthode enzymatique commercialisée en France par la société Werfen (Le Pré-Saint-Gervais), adaptable sur la plupart des automates de biochimie (Roche, Siemens Healthineers, Beckman Coulter, Abbott) [24]. Le principe de la méthode est le suivant : l'albumine glyquée est hydrolysée par une protéase spécifique de l'albumine et les acides aminés glyqués libérés sont oxydés par la cétoamine oxydase pour produire du peroxyde d'hydrogène qui est quantitativement mesuré par une réaction colorimétrique (Trinder). Certaines méthodes comportent une étape préalable d'élimination des acides aminés glyqués endogènes. La mesure de l'albumine totale est obtenue parallèlement en utilisant une méthode colorimétrique au pourpre de bromocrésol ou vert de bromocrésol. La concentration d'albumine glyquée dans l'échantillon est exprimée en pourcentage de l'albumine totale et est calculée à partir du rapport albumine glyquée/albumine totale, corrigé avec un facteur destiné à assurer la corrélation des résultats sur ceux obtenus par la méthode CLHP.

$$\text{Albumine glyquée \%} = 2,9 + 87,719$$

$$\times [\text{albumine glyquée en g/L} / \text{albumine totale en g/L}]$$

Les coefficients de variations (CV) sont tout à fait satisfaisants : compris selon les automates entre 0,5 et 2,5 % pour la répétabilité et entre 0,6 et 2,8 % pour la reproductibilité inter-laboratoire. La stabilité de l'albumine glyquée est de plusieurs années lorsque les échantillons sont conservés à -70 ou -80 °C, par contre on observe une augmentation de

l'albumine glyquée lorsque les échantillons sont conservés à -20 °C.

Valeurs usuelles

Les valeurs usuelles connues sont issues principalement d'études réalisées sur les populations asiatiques : japonaises initialement puis chinoises et indiennes. Quelques études nord-américaines récentes incluant des sujets caucasiens sont également disponibles, en particulier celles issues de l'*Atherosclerosis risk in communities study* (ARIC) [25]. Enfin, en Europe une étude italienne récente a permis d'établir des valeurs usuelles chez des sujets sains [26].

Les valeurs sont légèrement plus élevées sur plasma (K3-EDTA (éthylène diamine tétracétique), héparinate de lithium ou fluorure de sodium) que sur sérum [27]. L'intervalle de référence (2,5-97,5 percentiles) dans la population générale serait compris entre 9 et 15 % selon les différentes études, la valeur supérieure de référence de 12 % semblant la plus consensuelle pour les sujets caucasiens [27]. On observe des valeurs légèrement plus élevées chez les femmes ainsi qu'une légère mais significative augmentation avec l'âge particulièrement chez les hommes.

On observe des valeurs plus élevées chez le diabétique : jusqu'à 45 %, mais pouvant aller jusqu'à 90 % quand le diabète est très déséquilibré. Chez le sujet diabétique une valeur < 20 % est recherchée témoignant d'un équilibre glycémique correct sur les trois dernières semaines [28]. Les valeurs sont plus basses chez l'enfant que chez l'adulte. Ceci est probablement lié au fait que les glycémies sont généralement plus basses chez les enfants diabétiques traités et que le catabolisme de l'albumine est plus rapide chez l'enfant. Une valeur d'HbA_{1c} de 6,5 % correspondrait à une valeur d'albumine glyquée de 15,6 % et une glycémie moyenne à jeun de 7,0 mmol/L [29].

Performances du dosage

Elles sont correctes avec des CV de répétabilité et de fidélité intermédiaire respectivement < 3 % et 4 % et une très bonne linéarité entre 13 et 36 % [30].

Plusieurs études ont tenté d'établir des corrélations entre les valeurs d'albumine glyquée, et l'HbA_{1c}, ou la glycémie moyenne estimée ou mesurée (*estimated average glucose* (eAG) ou *measured average glucose* (mAG)). En réalité, toutes les causes de modification du turn-over et/ou de la demi-vie tant de l'hémoglobine glyquée ou non que de l'albumine glyquée ou non entraînent des biais et des résultats discordants rendant délicate une formule unique. Chez les sujets diabétiques (ou non) avec une durée de vie des globules rouges (GR), de l'hémoglobine (Hb) et d'albumine normales la corrélation entre l'HbA_{1c} et l'albumine glyquée est fournie selon l'équation $\text{HbA}_{1c} = 0,216 \times \text{albumine glyquée} + 2,978$ [31].

Il faut noter chez les sujets présentant une insuffisance rénale chronique de stade 4 et 5 (DFG (débit de filtration glomérulaire) $< 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$), y compris pour les sujets dialysés, la supériorité de l'albumine glyquée par rapport à l'HbA_{1c} dans l'appréciation de l'équilibre glycémiq[ue] [32]. Une albumine glyquée de 18 à 19 % correspond à une glycémie moyenne mesurée de 8,6 à 8,9 mmol/L [33].

Interférences et limites du dosage

Les pathologies affectant la synthèse, le turn-over ou le métabolisme de l'albumine limitent l'utilisation de l'albumine glyquée dans la surveillance de l'équilibre glycémiq[ue]. Son usage n'est donc pas recommandé en cas d'insuffisance hépatique (cirrhose), d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie, de corticothérapie et de syndrome néphrotique. Il peut être difficilement interprétable chez le sujet en dialyse péritonéale. Chez les sujets insuffisants rénaux chroniques (IRC) stade 3 et 4, qui présentent une protéinurie importante, l'albumine glyquée est probablement sous-estimée bien que la corrélation entre le contrôle glycémiq[ue] et l'albumine glyquée soit meilleure que la corrélation entre le contrôle glycémiq[ue] et l'HbA_{1c} chez l'IRC. Contrairement à l'HbA_{1c} l'albumine glyquée est inversement corrélée à l'indice de masse corporelle, à la quantité de masse grasse et de tissu adipeux viscéral. L'hypothèse avancée serait le catabolisme accéléré de l'albumine causé par l'inflammation chronique générée par l'obésité [34, 35]. Ce nouveau marqueur de l'équilibre glycémiq[ue] à moyen terme permet de s'affranchir des variations de l'albuminémie. Il peut ainsi remplacer le dosage des fructosamines qui est rarement corrigé par la valeur d'albuminémie. Il semble également être un marqueur plus intéressant que l'HbA_{1c} en particulier chez les sujets hémodialysés. Il n'est cependant pas encore réalisé en routine par les laboratoires de biologie médicale.

Cotation et nomenclature

Le dosage de l'albumine glyquée peut être codé. Code NABM (nomenclature des actes de biologie médicale) 1576, « Protéines glyquées type fructosamines ou autre », cotation B30, non cumulable avec le dosage de l'HbA_{1c}.

Intérêt de la mesure de l'albumine glyquée chez le patient diabétique

Tout comme le dosage des fructosamines, le dosage de l'albumine glyquée peut être particulièrement intéressant dans les situations suivantes.

Reflète de l'équilibre glycémiq[ue] à court terme

L'albumine ayant une demi-vie plus courte que l'hémoglobine, l'albumine glyquée reflète mieux que l'HbA_{1c} l'équilibre glycémiq[ue] récent mais aussi les « excursions »

glycémiq[ue] ou les variations glycémiq[ue] post-prandiales [36, 37].

Variabilité glycémiq[ue] individuelle

Pour des valeurs d'HbA_{1c} identiques certains patients diabétiques vont développer des complications diabétiques et pas d'autres. Ceci est lié à la variabilité glycémiq[ue] et à l'indice de glycation de l'hémoglobine. L'albumine glyquée peut être considérée comme un marqueur intéressant pour détecter les patients présentant une variabilité glycémiq[ue] élevée [38].

Instauration du traitement et/ou modification de traitement

Les variations d'albumine glyquée sont observables après une semaine. L'impact de la prise en charge ou de la modification va donc être visible plus rapidement qu'avec l'HbA_{1c} permettant si nécessaire un réajustement thérapeutique plus précoce.

Patients anémiés

L'HbA_{1c} est sous-estimée chez les patients anémiés ou qui présentent une durée de vie réduite des globules rouges, de même que chez les patients transfusés. À l'inverse, des valeurs élevées d'HbA_{1c} peuvent être observées en cas de déficit en fer, en vitamine B12 ou en folates. Les modifications de l'érythropoïèse n'affectent pas la valeur d'albumine glyquée qui pourra donc être utilisée dans ces cas.

Patients présentant une hémoglobinopathie

La mesure de l'HbA_{1c} est basée sur les modifications de charge (ou de structure) induites par la fixation de glucose sur l'extrémité N-terminale de la chaîne bêta de la globine. Une anomalie qualitative ou quantitative des chaînes bêta-globine (mais aussi potentiellement des chaînes alpha) va entraîner des sous-estimations (ou plus rarement des sur-estimations) de l'HbA_{1c}. Par ailleurs, même si le dosage est possible la quantité moindre d'HbA₀ va rendre délicate l'interprétation des valeurs par rapport à la cible attendue. Dans ces différentes circonstances le dosage de l'albumine glyquée est une alternative intéressante.

Suivi du diabète gestationnel

L'albumine glyquée est particulièrement adaptée du fait de la survenue assez tardive du diabète gestationnel (DG) au cours de la grossesse, elle est et de plus non affectée par les variations hormonales ou les éventuelles carences en fer, folates et vitamine B12 assez fréquentes dans cette population [39, 40]. Elle ne semble par contre pas être un meilleur paramètre de diagnostic du DG que l'HbA_{1c}, la mesure de glycémie à jeun restant le marqueur le plus sensible [41].

Diabète néonatal

La quantité d'hémoglobine fœtale majoritaire à la naissance et diminuant très progressivement au cours de la première année de vie rend très difficile voire impossible le suivi

des nouveau-nés diabétiques par le dosage de l'HbA_{1c}. Les valeurs d'albuminémie étant faibles à cet âge, l'albumine glyquée rendue en % est un paramètre adapté à cette situation particulière [42].

Patients insuffisants rénaux

L'insuffisance rénale est une des complications dégénératives les plus fréquentes du diabète. La découverte d'une néphropathie diabétique débutante fait intensifier le traitement antidiabétique pour limiter la progression vers l'insuffisance rénale. La surveillance de l'équilibre glycémique chez ces patients est donc essentielle. C'est dans cette population de patients diabétiques que le plus grand nombre d'études sur l'intérêt de l'albumine glyquée ont été réalisées. Elles permettent de montrer l'intérêt du dosage de l'albumine glyquée :

– en tant que marqueur de contrôle de l'équilibre glycémique : il existe une corrélation négative entre le débit de filtration glomérulaire et l'HbA_{1c}, tandis que les valeurs d'albumine glyquée ne sont pas influencées par l'état de la fonction rénale. L'albumine glyquée permet une meilleure estimation de l'équilibre glycémique moyen que l'HbA_{1c} en étant peu sensible à la fonction rénale, non influencée par l'anémie, la réduction de la durée de vie des globules rouges et par l'administration d'érythropoïétine (EPO) que ce soit avant la mise en place de la dialyse ou chez le patient dialysé et quel que soit le type de dialyse [30, 43-45]. La fiabilité du dosage est démontrée chez les patients anuriques hémodialysés qui présentent des taux élevés, on retrouve des taux moins élevés chez les sujets en dialyse péritonéale (DP) ou en pré-dialyse et chez les patients protéinuriques ;

– mais également comme marqueur pronostique chez le diabétique IRC : les complications cardio-vasculaires chez le diabétique insuffisant rénal chronique terminal représentent la première cause de mortalité. Une valeur d'albumine glyquée > 29 % à l'initiation de l'hémodialyse est associée à une morbi-mortalité plus importante des patients diabétiques [40] et il existe une corrélation entre le taux d'albumine glyquée et le risque de mortalité et d'hospitalisation chez les diabétiques hémodialysés [46]. Il existe une association entre le taux d'albumine glyquée et la présence de calcifications vasculaires périphériques chez le diabétique hémodialysé ainsi qu'une relation entre le taux d'albumine glyquée et la rigidité artérielle chez le diabétique hémodialysé [47].

Conclusion

Bien qu'utilisée depuis de nombreuses années dans les pays asiatiques, l'albumine glyquée est un paramètre qui n'est apparu que récemment sur le marché européen et plus particulièrement en France. Du fait de sa concentra-

tion importante et de son accessibilité plasmatique le taux de glycation de l'albumine est plus important que celui de l'hémoglobine. L'albumine possède de nombreux sites de glycation et même si elle peut être glyquée en N-terminal, le site majoritairement glyqué se trouve en position 525. La glycation de l'albumine va modifier sa structure tridimensionnelle et ses nombreuses propriétés, notamment son élimination par le rein. Du fait de sa demi-vie, l'albumine glyquée va être un marqueur de l'équilibre glycémique sur une période de 3 semaines précédant le dosage. Elle peut parfaitement remplacer le dosage des fructosamines dans tous les cas où l'HbA_{1c} ne peut être utilisée, mais elle présente également un réel intérêt chez l'insuffisant rénal chronique chez lequel elle reflète l'équilibre glycémique mieux que l'HbA_{1c} et chez qui elle constitue un marqueur pronostique de risque cardio-vasculaire et de morbi-mortalité. Son adaptation sur la plupart des automates de biochimie devrait permettre l'implantation de ce paramètre en complément des marqueurs classiques de surveillance du sujet diabétique. Enfin, les diabétologues s'intéressant de plus en plus à la variabilité glycémique individuelle, l'albumine glyquée est le marqueur actuel qui semble le plus pertinent pour cette évaluation.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

1. Krantz S, Lober M, Henschel L. The nonenzymatic glycation of proteins and nucleic acids, their importance for the development of diabetic complications, possible molecular basis of aging and autoimmunological processes. *Exp Clin Endocrinol* 1986 ; 88 : 257-69.
2. Rondeau P. Stress oxydant et glycation : relation structure et activités biologiques de l'albumine in vitro et in vivo dans le cadre de la pathologie diabétique. Biochimie [q-bio.BM]. Université de la réunion, 2009. Français. <NNT : 2009lare 00114>.
3. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, Sandberg S, Aakre KM, McQueen MJ, et al. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *Clin Chem* 2009 ; 55 : 24-38.
4. Rondeau P, Bourdon E. The glycation of albumin : structural and functional impacts. *Biochimie* 2011 ; 93 : 645-58.
5. Magdelaine-Beuzelin C, Ohresser M, Watier H. FcRn, un récepteur d'IgG aux multiples facettes. *Med Sci* 2009 ; 25 : 1053-6.
6. Wagner MC, Myslinski J, Pratap S, Flores B, Rhodes G, Campos-Bilderback SB, et al. Mechanism of increased clearance of glycosylated albumin by proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016 ; 310 : F1089-102.
7. Schmidt MM, Townson SA, Andreucci AJ, King BM, Schirmer EB, Murillo AJ, et al. Crystal structure of an HSA/FcRn complex reveals recycling by competitive mimicry of HSA ligands at a pH-dependent hydrophobic interface. *Structure* 2013 ; 21 : 1966-78.

8. Anguizola J, Matsuda R, Barnaby OS, Hoy KS, Wa C, DeBolt E, *et al.* Review : glycation of human serum albumin. *Clin Chim Acta* 2013 ; 425 : 64-76.
9. Barnaby OS, Cerny RL, Clarke W, Hage DS. Comparison of modification sites formed on human serum albumin at various stages of glycation. *Clin Chim Acta* 2011 ; 412 : 277-85.
10. Cao H, Chen T, Shi Y. Glycation of human serum albumin in diabetes : impacts on the structure and function. *Curr Med Chem* 2015 ; 22 : 4-13.
11. Nakajou K, Watanabe H, Kragh-Hansen U, Maruyama T, Otagiri M. The effect of glycation on the structure, function and biological fate of human serum albumin as revealed by recombinant mutants. *Biochim Biophys Acta* 2003 ; 1623 : 88-97.
12. Basiaga SB, Hage DS. Chromatographic studies of changes in binding of sulfonyleurea drugs to human serum albumin due to glycation and fatty acids. *J Chromatogr B* 2010 ; 878 : 3193-7.
13. Doucet J, Fresel J, Hue G, Moore N. Protein binding of digitoxin, valproate and phenytoin in sera from diabetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1993 ; 45 : 577-9.
14. Matsuda R, Anguizola J, Joseph KS, Hage DS. Analysis of drug interactions with modified proteins by high-performance affinity chromatography : binding of glibenclamide to normal and glycated human serum albumin. *J Chromatogr A* 2012 ; 1265 : 114-22.
15. McNamara PJ, Blouin RA, Brazzell RK. The protein binding of phenytoin, propranolol, diazepam and AL01576 (an aldose reductase inhibitor) in human and rat diabetic serum. *Pharmaceut Res* 1988 ; 5 : 261-5.
16. Blache D, Bourdon E, Salloignon P, Lucchi G, Ducoroy P, Petit JM, *et al.* Glycated albumin with loss of fatty acid binding capacity contributes to enhanced arachidonate oxygenation and platelet hyperactivity : relevance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2015 ; 64 : 960-72.
17. Wagner MC, Myslinski J, Pratap S, Flores B, Rhodes G, Campos-Bilderback SB, *et al.* Mechanism of increased clearance of glycated albumin by proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016 ; 310 : F1089-102.
18. Miele C, Riboulet A, Maitan MA, Oriente F, Romano C, Formisano P, *et al.* Human glycated albumin affects glucose metabolism in L6 skeletal muscle cells by impairing insulin-induced insulin receptor substrate (IRS) signaling through a protein kinase C alpha-mediated mechanism. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 47376-87.
19. Naitoh T, Kitahara M, Tsuruzoe N. Tumor necrosis factor-alpha is induced through phorbol ester- and glycated human albumin-dependent pathway in THP-1 cells. *Cell Signal* 2001 ; 13 : 331-4.
20. Rubenstein DA, Maria Z, Yin W. Glycated albumin modulates endothelial cell thrombogenic and inflammatory responses. *J Diabetes Sci Technol* 2011 ; 5 : 703-13.
21. Liu W, Xu GZ, Jiang CH, Tian J. Macrophage colony-stimulating factor and its receptor signaling augment glycated albumin-induced retinal microglial inflammation in vitro. *BMC Cell Biol* 2011 ; 12 : 5.
22. Jin C, Lu L, Zhang RY, Zhang Q, Ding FH, Chen QJ, *et al.* Association of serum glycated albumin, C-reactive protein and ICAM-1 levels with diffuse coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 2009 ; 408 : 45-9.
23. Eaton JW, Qian M. Interactions of copper with glycated proteins : possible involvement in the etiology of diabetic neuropathy. *Mol Cell Biochem* 2002 ; 234-235 : 135-42.
24. Paleari R, Bonetti G, Callà C, Carta M, Ceriotti F, Di Gaetano N, *et al.* Multicenter evaluation of an enzymatic method for glycated albumin. *Clin Chim Acta* 2017 ; 469 : 81-6.
25. Selvin E, Warren B, He X, Sacks DB, Saenger AK. Establishment of community-based reference intervals for fructosamine, glycated albumin, and 1,5-anhydroglucitol. *Clin Chem* 2018 ; 64 : 843-50.
26. Bellia C, Zaninotto M, Cosma C, Agnello L, Lo Sasso B, Bivona G, *et al.* Definition of the upper reference limit of glycated albumin in blood donors from Italy. *Clin Chem Lab Med* 2017 ; 56 : 120-5.
27. Bonetti G, Di Gaetano N, Paleari R, Ceriotti F. Effects of different anticoagulants on glycated albumin quantification. *Biochem Med (Zagreb)* 2019 ; 29 : 010901.
28. Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, Yamada S, Imanishi Y, Tabata T, *et al.* Glycated albumin is a better glycemic indicator than glycated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes : effect of anemia and erythropoietin injection. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 896-903.
29. Selvin E, Rawlings AM, Grams M, Klein R, Sharrett AR, Steffes M, *et al.* Fructosamine and glycated albumin for risk stratification and prediction of incident diabetes and microvascular complications : a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014 ; 2(4) : 279-88.
30. Paroni R, Ceriotti F, Galanello R, Battista Leoni G, Panico A, Scurati E, *et al.* Performance characteristics and clinical utility of an enzymatic method for the measurement of glycated albumin in plasma. *Clin Biochem* 2007 ; 40 : 1398-405.
31. Inoue K, Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Goto A, Kishimoto M, Noto H, *et al.* A newer conversion equation for the correlation between HbA1c and glycated albumin. *Endocrine Journal* 2014 ; 61 : 553-60.
32. Gan T, Liu X, Xu G. Glycated albumin versus HbA1c in the evaluation of glycemic control in patients with diabetes and CKD. *Kidney Int Rep* 2018 ; 3 : 542-4.
33. Kim JK, Park JT, Oh HJ, Yoo DE, Kim SJ, Han SH, *et al.* Estimating average glucose levels from glycated albumin in patients with end-stage renal disease. *Yonsei Med J* 2012 ; 53 : 578-86.
34. Koga M, Otsuki M, Matsumoto S, Saito H, Mukai M, Kasayama S. Negative association of obesity and its related chronic inflammation with serum glycated albumin but not glycated hemoglobin levels. *Clin Chim Acta* 2007 ; 378 : 48-52.
35. Koga M, Hirata T, Kasayama S, Ishizaka Y, Yamakado M. Body mass index negatively regulates glycated albumin through insulin secretion in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 2015 ; 438 : 19-23.
36. Suwa T, Ohta A, Matsui T, Koganei R, Kato H, Kawata T, *et al.* Relationship between clinical markers of glycemia and glucose excursion evaluated by continuous glucose monitoring (CGM). *Endocr J* 2010 ; 57 : 135-40.
37. Krhač M, Lovrenčić MV. Update on biomarkers of glycemic control. *World J Diabetes* 2019 ; 10 : 1-15.
38. Kim MK, Jeong JS, Kwon HS, Baek KH, Song KH. Concordance the hemoglobin glycation index with glycation gap using glycated albumin in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2017 ; 31 : 1127-31.
39. Hashimoto K, Koga M. Indicators of glycemic control in patients with gestational diabetes mellitus and pregnant women with diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2015 ; 6 : 1045-56.

40. Hashimoto K, Osugi T, Noguchi S, Morimoto Y, Wasada K, Imai S, *et al.* A1C but not serum glycated albumin is elevated because of iron deficiency in late pregnancy in diabetic women. *Diabetes Care* 2008 ; 33 : 509-11.
41. Zhu J, Chen Y, Li C, Tao M, Teng Y. The diagnostic value of glycated albumin in gestational diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest* 2018 ; 41 : 121-8.
42. Suzuki S, Koga M. Glycemic control indicators in patients with neonatal diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2014 ; 5 : 198-208.
43. Kim IY, Kim MJ, Lee DW, Lee SB, Rhee H, Song SH, *et al.* Glycated albumin is a more accurate glycaemic indicator than haemoglobin A1c in diabetic patients with pre-dialysis chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2015 ; 20 : 715-20.
44. Fukuoka K, Nakao K, Morimoto H, Nakao A, Takatori Y, Arimoto K, *et al.* Glycated albumin levels predict long-term survival in diabetic patients undergoing haemodialysis. *Nephrology (Carlton)* 2008 ; 13 : 278-83.
45. Freedman BI, Andries L, Shihabi ZK, Rocco MV, Byers JR, Cardona CY, *et al.* Glycated albumin and risk of death and hospitalizations in diabetic dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 1635-43.
46. Nagayama H, Inaba M, Okabe R, Emoto M, Ishimura E, Okazaki S, *et al.* Glycated albumin as an improved indicator of glycemic control in hemodialysis patients with type 2 diabetes based on fasting plasma glucose and oral glucose tolerance test. *Biomed Pharmacother* 2009 ; 63 : 236-40.
47. Yamada S, Inaba M, Shidara K, Okada S, Emoto M, Ishimura E, *et al.* Association of glycated albumin, but not glycated hemoglobin, with peripheral vascular calcification in hemodialysis patients with type 2 diabetes. *Life Sci* 2008 ; 83 : 516-9.