

L'albumine en anesthésie-réanimation

Benjamin G. Chousterman^{1,2,*} et Didier Payen^{1,3}

¹ *Département d'anesthésie-réanimation-Smur, Hôpital Lariboisière, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, 2 rue Ambroise Paré, 75010, Paris, France*

² *Inserm U1135, Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses (CIMI). Université Pierre et Marie Curie Paris 06. 91 Boulevard de l'hôpital, 75013, Paris, France*

³ *Inserm U1160, Hôpital Saint-Louis, 1 rue Claude Vellefaux 75010, Paris, France*

Auteur correspondant : bchouster@gmail.com

Points essentiels

- L'albumine est un déterminant majeur de la pression oncotique plasmatique et régule la répartition des fluides dans l'organisme.
- En plus de ses propriétés d'expansion volémique, l'albumine est un transporteur d'acide gras, d'hormones, de toxines/métabolites et participe à la pharmacocinétique de nombreuses molécules.
- L'albumine peut-être utilisée sous forme iso-oncotique (4-5%) ou hyperoncotique (20 %). Les solutés hyperoncotiques permettent un apport plus important d'albumine, mais exposent au risque d'insuffisance rénale.
- A ce jour, en dehors des complications aiguës de la cirrhose, il n'y a pas de preuves formelles de bénéfice à utiliser l'albumine y compris au cours du sepsis.
- L'utilisation d'albumine est associée à un mauvais pronostic chez les traumatisés crâniens.

Introduction

La présence d'albumine (de *albus* : blanc, couleur que prennent les albumines quand elles coagulent) dans le sang et la lymphe est connue depuis l'antiquité. Néanmoins, il aura fallu attendre les années 1940 pour qu'Erwin Cohn mette au point une technique de fractionnement du sang permettant d'envisager une thérapie basée sur la

perfusion d'albumine[1], thérapeutique notamment initiée pour supplanter la transfusion sanguine dans les états de choc[2, 3]. L'albumine joue un rôle central en physiologie humaine et son utilisation a été étudiée dans plusieurs domaines cliniques et pathologies. Malgré une riche littérature sur les propriétés de cette molécule, mettre en évidence un bénéfice lié à son utilisation s'est révélé être un exercice peu concluant. Nous nous proposons dans cette revue de parcourir les données expérimentales justifiant l'utilisation de l'albumine et de présenter les résultats des principaux essais thérapeutiques réalisés en anesthésie-réanimation et les indications d'utilisation de l'albumine toujours d'actualité.

1. Albumine

a. Carte d'identité

L'albumine est la protéine la plus abondante du plasma, elle appartient à une famille de protéines homologues telles que l'alpha-foeto-proteine, l'afamin (alpha-albumine) ou la Vitamin D bindingprotein. Sa synthèse est sous le contrôle d'un unique gène (*ALB*, chromosome 4). Sous sa forme mature, c'est une protéine de 585 acides aminés (Poids moléculaire : 66 KDa) en forme de « cœur » dont la synthèse est principalement hépatique (12-15 g/j). Le pool total d'albumine est de près de 300 g avec une répartition majoritairement interstitielle (180g). L'albumine synthétisée par le foie part dans la circulation va traverser la paroi capillaire (taux de fuite capillaire : 5 % par heure) pour atteindre le milieu extracellulaire et retourne dans le sang après un transit par les vaisseaux lymphatiques, la demi-vie de circulation est de près de 16h. La production d'albumine par le foie est en équilibre avec son élimination qui se fait au niveau musculaire, cutané, hépatique et rénal à raison de 15g/j. En condition physiologique, la perte digestive n'excède pas 1 g/j. La durée de vie de l'albumine va de 20 à 30 jours. La particularité fonctionnelle principale de l'albumine est qu'elle joue un vrai rôle d'« éponge » pour petites molécules chargées ou hydrophobes. L'albuminome (ou ensemble des molécules transportées par l'albumine) est riche, complexe et va se trouver modifié dans les différentes situations pathologiques.

b. Propriétés de l'albumine

i. Pouvoir oncotique et expansion volémique

L'albumine représente 50 à 70 % des protéines du plasma, mais contribue à plus de 80 % à la pression oncotique (ou pression colloïdo-osmotique) du plasma (25-33 mmHg) et joue donc un rôle central dans la distribution des fluides dans l'organisme. Cette surreprésentation de l'albumine dans l'équilibre osmotique est due à l'abondance de cette protéine et à sa charge électrique globalement négative qui attire des cations qui vont participer à l'équilibre osmotique. Cette pression oncotique tend naturellement à s'opposer à la fuite hydrique vers l'interstitium due à la pression hydrostatique, en cas d'hypoalbuminémie l'équilibre de pression sera perturbé et on observera une formation d'œdèmes, en particulier si cette perte d'albumine est associée à un transfert vers le milieu extracellulaire. L'albumine a des propriétés théoriques d'expansion volémique de même nature que les colloïdes synthétiques. Schématiquement, l'administration d'un soluté à base d'albumine est plus efficace, pour un même volume, qu'un soluté cristalloïde du fait de la rétention plasmatique de la protéine. Le pouvoir d'expansion théorique des solutés d'albumine est de 0,8 (80 % du volume administré reste dans le secteur vasculaire) pour l'albumine 4 %, 1 pour l'albumine 5 % et 4 pour l'albumine 20 %. Ce pouvoir d'expansion varie selon l'état clinique du patient, en particulier la perméabilité capillaire, et au cours du temps. Chez le volontaire sain, le pouvoir d'expansion de l'albumine 20 % 30 minutes après son injection est proche de 2,5 ; après 4h, le gain en volume ne représente plus que la moitié du volume administré. En situation inflammatoire aiguë, le pouvoir d'expansion reste quasi-similaire à 30 min, mais après 4h il est drastiquement réduit.[4-6]

ii. Pouvoir antioxydant

L'albumine est le principal antioxydant du plasma. On peut distinguer deux modes d'action de l'albumine sur le statut oxydatif, l'effet antioxydant primaire (qui prévient la formation des espèces réactives de l'oxygène (Oxygen Reactive Species, ROS) qui est dû à la captation de substances prooxydantes ou oxydables telles que les métaux libres (via la séquence DAHK située en position N-terminale), l'hème ou la bilirubine ; et l'effet antioxydant secondaire (capture et/ou réduction des molécules

oxydantes ou oxydées) qui est dû à la présence d'une cystéine en position 34 (Cys34) possédant un groupement thiol libre assurant de puissantes fonctions antioxydantes (l'albumine assure 80 % de l'activité thiol plasmatique). L'albumine lie les espèces réactives de l'oxygène et de l'azote (OH⁻, HCL, NO, ONOO⁻...) qui sont générées en abondance au cours des inflammations aiguës. Les propriétés antioxydantes de l'albumine ont été très bien étudiées in vitro [7, 8] et dans de nombreuses conditions générant du stress oxydatif. Par exemple, l'albumine lie efficacement les ROS produites par les polynucléaires neutrophiles stimulés [9, 10]. In vivo, il a été montré chez l'homme que l'albumine pouvait avoir un effet bénéfique sur la production de ROS chez les patients avec une agression pulmonaire (Acute Lung Injury, ALI) [11] ou un sepsis [12]. L'albumine, en conditions pathologiques, peut néanmoins être à l'origine d'un stress oxydatif accru en devenant un catalyseur enzymatique produisant une importante quantité de ROS, en effet l'albumine glyquée favorise la peroxydation lipidique Cuivre dépendante [13]. Les différentes solutions d'albumine n'ont pas les mêmes propriétés antioxydantes (notamment en terme de Cys34 libre) selon leur mode de préparation, ces variations pourraient avoir des répercussions cliniques, mais nécessitent d'être mieux étudiées [14].

iii. Immunomodulation

L'albumine n'a pas de récepteur spécifique et n'a donc pas d'action directe sur les leucocytes, mais par la modification des propriétés physico-chimiques du microenvironnement leucocytaire et endothélial, l'albumine a des propriétés immunomodulatrices. Dans des modèles murins de choc hémorragique, l'administration d'albumine était associée à une diminution de l'adhésion leucocytaire dans le système mésentérique ou pulmonaire et une diminution de l'inflammation [15-17]. De même, lors d'une atteinte pulmonaire aiguë provoquée par une instillation de LPS, les dommages pulmonaires et le nombre de neutrophiles ayant infiltré le poumon étaient diminués [18].

En cas de traumatisme, l'albumine aurait une action sur la moelle osseuse et permettrait également de restaurer un déficit d'hématopoïèse post-traumatique [19]. L'albumine pourrait également réguler les processus inflammatoires en diminuant la synthèse de cytokines proinflammatoires des cellules mononuclées du sang [10]. Elle diminue la synthèse de TNFalpha et du facteur C5a du complément, acteurs majeurs

de la cascade cytokinique, sans que l'on ait vraiment identifié si cette action est due à un effet direct sur les leucocytes/cellules endothéliales ou indirect (liaison d'un médiateur intermédiaire). L'albumine exerce son action immunosuppressive en élevant le glutathion lymphocytaire protégeant ainsi les lymphocytes du stress oxydatif et diminue l'activité NFκB des monocytes et neutrophiles [17, 20]. Les résultats des études de l'albumine sur la fonction immune sont toutefois contradictoires. La culture de cellules myéloïdes dans du plasma dilué avec de l'albumine entraîne une diminution de l'expression de molécules d'adhésion (CD11b/CD18) et permet de restaurer l'expression de l'HLA-DR mais s'accompagne d'une augmentation massive de la production de ROS à l'intérieur des cellules due à la chélation des ROS extracellulaire. Ces ROS contribuent au stress oxydatif intracellulaire et pourraient dégrader les fonctions des neutrophiles et monocytes (données personnelles D. Payen non publiées). Enfin, des données récentes montrent que l'albumine influe sur les concentrations et la biodisponibilité de laprostaglandine E2 et pourrait, en diminuant la fraction libre de ce médiateur, jouer un rôle bénéfique lors de la phase précoce des infections[21].

iv. Autres propriétés

L'albumine assure plusieurs fonctions essentielles pour l'homéostasie et en thérapeutique. Elle sert d'ancre à diverses molécules chargées positivement ou lipophiles. C'est un transporteur essentiel des hormones thyroïdiennes, de plusieurs produits du métabolisme, de toxines et de médicaments. De nombreuses substances et leurs métabolites sont liés aux protéines plasmatiques et donc essentiellement à l'albumine par exemple les benzodiazépines (midazolam, lorazepam, diazepam), les antibiotiques (ceftriaxone, oxacilline), les immunosuppresseurs (tacrolimus) et bien d'autres. La pharmacocinétique de ces drogues est étroitement liée à la concentration d'albumine, une diminution de celle-ci va automatiquement entraîner une élévation de la fraction libre du médicament ce qui peut entraîner un surdosage[22] ou bien à l'inverse diminuer la demi-vie de la molécule en la rendant plus accessible aux enzymes la dégradant. La correction de l'hypoalbuminémie permet donc en théorie de restaurer ces fonctions et d'épurer les différents compartiments hydriques de l'organisme des métabolites et toxines générés lors de processus pathologiques.

L'albumine assure également le bon fonctionnement des parois vasculaire en participant au maintien du glycocalyx qui pourrait jouer un rôle déterminant dans le phénomène de fuite capillaire (phénomène dit de « double barrière »)[23, 24]. L'albumine pourrait également intervenir dans la régulation de la microcirculation en participant au métabolisme du NO et en diminuant l'agrégation plaquettaire et érythrocytaire[25]. Dans des modèles murins de sepsis, l'albumine a montré un effet protecteur sur la fonction pulmonaire ou cardiaque.

2. Albumine en pratique clinique

a. Rationnel d'utilisation

Le métabolisme, la quantité et la concentration d'albumine sont profondément modifiés en cas d'affections aiguës. Les traumatismes, chocs ou infections sont à l'origine d'une diminution de sa synthèse hépatique et d'une augmentation de son catabolisme. Les pathologies inflammatoires sont associées également à une fuite capillaire d'albumine liée à une dysfonction endothéliale et le pool d'albumine peut être considérablement réduit en cas de fuites digestives (entéropathies) ou cutanées (brûlures par exemple). Les perfusions massives de solutés de remplissage peuvent également contribuer à augmenter le volume de distribution total de l'albumine et donc diminuer de facto sa concentration. L'administration de l'albumine en situation aiguë peut donc correspondre à un besoin de restauration de la quantité globale / concentration d'albumine et/ou d'utilisation de ses propriétés à des fins thérapeutiques (décrites ci-dessus). En pratique, l'utilisation de l'albumine est souvent artificiellement classée en 2 catégories complémentaires (et en fait indissociables) : l'albumine comme soluté de remplissage (destinée à compenser les pertes hydriques ou prévenir/corriger une hypovolémie) et l'albumine « médicament » (en général utilisée après expansion volémique et à plus forte concentration).

b. Etudes cliniques

i. *Albumine « soluté de remplissage » pour tous les patients*

Historiquement, la transfusion d'albumine a été développée dans le cadre du traitement des états de choc à des fins d'expansion volémique en remplacement des concentrés globulaires et du plasma. Progressivement, ses indications se sont étendues aux hypovolémies et/ou hypoprotidémies de toutes sortes. Une méta-analyse récente de la Cochrane collaboration incluant près de 11000 patients issus de 38 essais cliniques conclut à l'absence de bénéfice de l'utilisation de l'albumine comme soluté de remplissage sur la mortalité des patients en cas d'hypovolémie (Risque relatif de surmortalité = 1,02 [0,92-1,13])[26]. L'effectif principal de cette cohorte provient de la plus importante étude effectuée sur l'albumine à ce jour, l'étude SAFE (pour Saline versus Albumin Fluid Evaluation) [27]. Cette étude multicentrique a inclus près 7000 patients de réanimation randomisés en 2 groupes : un groupe recevant du sérum salé isotonique comme soluté de remplissage et un groupe recevant de l'albumine 4 %. Aucune différence de mortalité entre les 2 groupes n'a été retrouvée à J28 (20,9 % (Groupe albumine) vs 21,1 % (Groupe SSI), $p=0,87$). Cette étude remarquable par son ampleur, malgré de nombreux défauts, a sonné le glas de l'utilisation de l'albumine comme soluté de remplissage pour tous les patients. L'étude observationnelle SOAP[28] en étudiant une cohorte de 3147 patients a même retrouvé une surmortalité liée à l'utilisation de l'albumine chez les patients de réanimation, il est à noter que près de 11 % des patients ont reçu de l'albumine dans cette étude. Un questionnaire persistant dans le cadre du choix du soluté d'albumine, quand il est décidé de l'utiliser comme soluté de remplissage, est également celui de savoir si il vaut mieux privilégier les solutions iso-oncotiques ou les hyperoncotiques. Des données concordantes de la littérature, notamment l'étude du groupe CRYCO, montrent qu'il existe un risque d'insuffisance rénale aiguë et de surmortalité liée à l'utilisation d'albumine à 20 % chez le patient de réanimation [29]. Ce risque d'insuffisance rénale peut s'expliquer par une augmentation trop importante de la pression oncotique qui s'oppose à la filtration rénale, ainsi chez le patient hypovolémique, certains recommandent maintenant de n'utiliser que les solutions d'albumine iso-oncotiques chez le patient hypovolémique. L'utilisation de l'albumine peut également être associée à des troubles de l'hémostase [30].

ii. Correction de l'hypoalbuminémie

Il a été montré de nombreuses fois que l'hypoalbuminémie était associée à un mauvais pronostic chez les patients de réanimation [31-33]. Toutefois, aucun bénéfice significatif à la correction de ce trouble n'a été jusque-là retrouvé. L'utilisation de l'albumine chez les patients spécifiquement hypoalbuminémiques a donc été logiquement évaluée. Une étude belge a évalué l'effet de la supplémentation systématique des patients hypoalbuminémiques (l'hypoalbuminémie étant ici définie comme une concentration en albumine plasmatique inférieure à 30 g/L) avec de l'albumine hyperoncotique à raison de 60 g le premier jour puis 20 g/j jusqu'à correction de l'hypoalbuminémie [34]. La supplémentation a significativement corrigé l'albuminémie, a permis de diminuer les dysfonctions d'organes (en terme de score SOFA) et a amélioré la balance hydrique. Néanmoins, l'analyse Cochrane décrite précédemment s'est également spécifiquement intéressée à l'effet global de l'albumine, iso- ou hyperoncotique, chez le patient hypoalbuminémique et n'a pas montré, là encore, de bénéfices sur la mortalité (risque relatif de mortalité : 1,26 [0,84-1,88]). La correction de l'hypoalbuminémie dans le sepsis (voir section spécifique) n'a pas non plus montré de bénéfice clinique. L'hypoalbuminémie est par ailleurs mal définie en termes de seuil et de conséquences. Si les hypoalbuminémies majeures sont effectivement associées à des événements indésirables, la linéarité de ces effets et de la perte d'oncoticité du plasma avec le taux exact d'albumine dans le sang n'est pas démontrée.

ii. Au cours du sepsis

La physiopathologie complexe du sepsis impliquant à la fois une activation de l'immunité innée, la production de ROS, une fuite capillaire ou bien encore une atteinte du glycocalyx fait de l'albumine le candidat idéal pour traiter cette pathologie. Là encore, jusqu'à récemment, peu d'études de qualité ont spécifiquement étudié l'effet de la perfusion d'albumine sur le pronostic des patients en sepsis. L'essentiel des patients inclus dans les méta-analyses provenait du sous-groupe des patients en sepsis de l'étude SAFE, sous groupe qui avait été défini au préalable et analysé spécifiquement par la suite. Dans la première publication de l'étude SAFE, il a été retrouvé une « tendance » à un effet favorable de l'albumine sur les patients en sepsis (risque relatif sur la mortalité 0,87 [0,74-1,02]). Une étude post-hoc de ce sous-groupe spécifique retrouve un effet significatif de la perfusion d'albumine (Odds Ratio = 0,71

[0,52-0,97], $p = 0,03$) et confirme l'impact négatif de l'hypoalbuminémie dans ce contexte avec une majoration de la mortalité proportionnelle à la diminution de la concentration en albumine (par 1 g/L de diminution de l'albuminémie, Odds Ratio = 1,05 [1,03 -1,08], $p < 0,001$) [31]. Plusieurs méta-analyses retrouvent cette tendance favorable. La méta-analyse de Delaney et coll. publiée en 2011 montre même un effet significatif de la perfusion d'albumine (OR = 0,82 [0,67-1,0], $P=0,047$) en incluant 1977 patients ayant participé à 17 études[35]. Selon les auteurs, le résultat de la méta-analyse n'est pas modifié en excluant les 6 articles de Boldt et coll. (représentant un total de 424 patients) qui soulèvent des interrogations quant à leur réalisation, l'OR passe alors à 0,76 [0,62-0,95], $p=0,015$). Ces résultats ont été à l'origine de la réalisation de 2 essais cliniques européens sur le possible rôle bénéfique de l'albumine au cours du sepsis. Le premier a été conduit par une équipe française (étude EARSS (*Early Albumin Resuscitation during Septic Shock*, NCT00327704) dans 28 réanimations et comparait l'administration de 60 g/ d'albumine (3 perfusions de 100 mL d'albumine 20 %) à du Sérum salé isotonique (SSI) (100 mL x 3/j) à la phase précoce du sepsis (dans les 6 premières heures). Cette étude a inclus 792 patients et n'a pas retrouvé de différence sur la mortalité à J28 (24,1 % (albumine) vs 26,3 % (SSI), $p=0,43$), ni d'effets de l'albumine 20 % sur l'évolution de la créatininémie ou des besoins en dialyse. En 2014, Caironi et coll. [36]. ont publié les résultats d'un essai évaluant les effets d'une supplémentation en albumine systématique par de l'albumine 20 % chez des patients en sepsis et hypoalbuminémiques tant que l'albuminémie restait inférieure à 30 g/L Dans cet essai, aucune amélioration du pronostic n'a été observée dans le groupe recevant de l'albumine (mortalité à j28 : 31,8 % (albumine) vs 32 % (groupe contrôle), $p=0,94$). Là encore, aucune différence n'a pu être observée en ce qui concerne la survenue de défaillance rénale ou de besoins en dialyse. D'autres essais sont en cours pour évaluer les effets de l'albumine au cours du sepsis, notamment des essais qui vont spécifiquement étudier les effets de l'albumine 4 % à la phase précoce du sepsis (étude RASP, *Lactated Ringer Versus Albumin in Early Sepsis Therapy*, NCT01337934). Ces derniers résultats pourraient modifier les recommandations de la Surviving Sepsis Campaign qui recommande toujours l'utilisation de l'albumine au cours du sepsis chez les patients nécessitant une expansion volémique abondante [37].

iii. Agressions pulmonaires

Les possibles effets de l'albumine ont également été évalués dans le contexte spécifique des agressions pulmonaires, les atteintes pulmonaires étant fréquentes chez le patient de réanimation. En plus de ses effets antioxydants et immunomodulateurs, l'albumine pourrait jouer un rôle bénéfique en augmentant la pression oncotique vasculaire et en diminuant la fuite capillaire vers l'interstitium ce qui aurait pour effet d'éviter la constitution d'œdème pulmonaire. De plus, l'albumine augmenterait le pouvoir d'action des diurétiques de l'anse tels que le Furosémide. L'idée derrière le traitement « albusix » (albumine + Lasix/Lasilix®) est que l'albumine permet d'augmenter la volémie efficace et la filtration glomérulaire, le diurétique permet d'évacuer l'eau libre et va ainsi augmenter la tonicité du plasma qui est maintenant refourni en albumine et ceci va permettre d'évacuer les œdèmes périphériques ou pulmonaires. Ceci n'a toutefois jamais été prouvé chez le patient de réanimation. Cliniquement, l'addition de l'albumine à un traitement diurétique améliore les paramètres ventilatoires des patients en agression pulmonaire aiguë/SDRA (Syndrome de Détresse Respiratoire aiguë) déjà constitué [38, 39]. L'hypothèse physiopathologique du bénéfice de l'albumine dans la genèse du SDRA n'est toutefois pas confirmée cliniquement. Une étude prospective a comparé l'incidence des SDRA tardifs chez des patients en état de choc ayant reçu des solutions iso/hypo-oncotiques ou hyperoncotiques, cette incidence n'était pas plus élevée dans le groupe ayant essentiellement reçu des solutions non hyperoncotiques[40]. Dans le sous-groupe de patients en SDRA de l'étude SAFE, l'utilisation de l'albumine comme soluté de remplissage n'était pas associée à un bénéfice clinique (risque relatif de mortalité 0,93 [0,61-1,41])[27].

iv. Le trauma crânien et les pathologies neurologiques

Certains résultats expérimentaux tendent à penser que l'albumine pourrait avoir un effet neuroprotecteur. En pratique clinique, l'utilisation de l'albumine est plutôt associée à une dégradation du pronostic. Le sous-groupe de patients victimes d'un trauma crânien de l'étude SAFE (n=460) a été suivi pendant les 2 ans suivant leur randomisation [41]. Les patients ayant reçu de l'albumine avaient une pression intracrânienne plus élevée et une mortalité augmentée par rapport à ceux ayant été

traité par sérum salé isotonique [42]. Cette élévation de la pression intracrânienne était probablement due à la rupture de la BHE et donc à l'extravasation d'albumine. Une étude observationnelle retrouve que l'hypoalbuminémie est également associée à un mauvais pronostic sans démontrer toutefois s'il s'agit d'une cause ou d'une conséquence de la plus grande gravité des patients. L'albumine pourrait néanmoins jouer un rôle bénéfique lors des HSA ou bien encore lors des ischémies cérébrales [43, 44]. A l'heure actuelle, l'ESICM (*European Society of Intensive Care Medicine*) recommande de ne pas utiliser l'albumine lors de la prise en charge des traumatisés crâniens [45].

v. *Les brûlés*

L'utilisation de l'albumine chez le brûlé semble logique dans la mesure où ces patients présentent une très importante fuite hydrique et protéique ainsi qu'un catabolisme protéique accru. Une enquête rapporte que près de 40 % des praticiens ayant en charge des brûlés utilisent souvent de l'albumine et que l'albumine est considérée majoritairement comme pouvant améliorer le pronostic des patients[46]. Paradoxalement, la plus récente méta-analyse de la Cochrane collaboration ne retrouve que 4 essais cliniques incluant au total 205 patients [26] testant les effets de l'albumine dans cette indication. L'effet global de l'albumine sur la mortalité est péjoratif avec une majoration significative du risque de décès (OR : 2,93 [1,28-6,72]). Dans ce contexte spécifique, l'utilisation de colloïdes hyperoncotiques comme l'albumine est associée à la survenue de défaillances rénales malgré un effet marqué en terme d'expansion volémique. La gestion hydrique des brûlés est un sujet complexe, la place exacte que doit jouer l'albumine reste encore à déterminer.

vi. *Hépatopathies et complications de la cirrhose*

Le foie étant l'organe producteur de l'albumine, les hépatopathies sévères sont associées à une hypoalbuminémie. Cette hypoalbuminémie a été souvent retrouvée comme étant liée au pronostic des malades atteints de cirrhose lors des situations aiguës. Le traitement par albumine lors des complications de la cirrhose est probablement une des indications les mieux évaluées expérimentalement et par des essais cliniques et reste à ce jour parmi les dernières indications reconnues

d'utilisation de l'albumine. L'utilisation de l'albumine lors de l'évacuation d'ascite, en particulier d'ascite abondante (>5L), a été évaluée dans une méta-analyse incluant 857 patients à partir de 17 études [47]. Dans cette analyse, l'albumine avait un effet très favorable sur la survenue des états de choc post-ponction (OR : 0,39 [0,27-0,55]), des hyponatrémies (OR : 0,58 [0,39-0,87]) et sur la mortalité (OR : 0,64 [0,41-0,98]). Malgré ces résultats favorables faisant recommander par l'EASL l'albumine dans cette indication (8g/L d'ascite)[48], il reste à préciser si c'est l'albumine en elle-même qui permet ce gain de morbi-mortalité ou bien l'expansion volémique souvent plus importante dans les groupes ayant reçu ce traitement. L'albumine est recommandée pour le traitement des infections de liquide d'ascite à la dose de 1,5 g/kg au moment du diagnostic et 1 g/kg à J3 (4 essais cliniques), elle a montré dans cette indication un effet positif sur la survenue d'insuffisance rénale et sur la mortalité[49]. L'albumine est également recommandée en cas de syndrome hépato-rénal dans le cadre d'une expansion volémique abondante et en association avec l'utilisation de vasoconstricteurs. L'albumine peut également être utilisée dans des dispositifs de dialyse à l'albumine, essentiellement à des fins de détoxification, dans des systèmes comme le MARS[®] (*Molecular Adsorbants Recirculation System*), le SPAD (*Single Pass Albumin Dialysis*) ou le système Prométhéus[®].

vii. *En périopératoire*

L'utilisation systématique de l'albumine comme traitement ou soluté de remplissage lors des chirurgies majeures est progressivement tombée en désuétude et n'est à l'heure actuelle pas recommandée. Depuis la conférence de consensus de 1995 [50], aucune étude n'a montré un réel avantage à utiliser l'albumine dans la période périopératoire sauf cas particuliers (e.g. en cas de cirrhose décompensée). La principale évaluation de l'albumine lors de la période périopératoire a été réalisée dans le cadre de la chirurgie cardiaque, en particulier en cas d'utilisation de CEC [51]. L'albumine est historiquement une solution d'amorçage du circuit de CEC et souvent utilisée par la suite comme soluté de remplissage au bloc opératoire. Des études récentes montrent toutefois que l'utilisation d'albumine en chirurgie cardiaque comme principal soluté de remplissage est associée à la survenue de troubles de l'hémostase et à une augmentation des besoins transfusionnels [52]. L'albumine est également couramment employée lors des transplantations hépatiques de façon

systématique ou en cas d'hypoalbuminémie. Les dernières recommandations formalisées d'expert de la SFAR ne montrent aucune indication particulière à l'utilisation d'albumine dans le cadre de la stratégie du remplissage vasculaire périopératoire [53].

Conclusion

Globalement, les études cliniques de bonne qualité testant l'efficacité de l'albumine par elle-même (et non le simple fait de tester une majoration du remplissage par l'adjonction d'albumine) sont rares. Les résultats dont nous disposons à ce jour sont hétérogènes et regroupent des études allant des années 1970 à nos jours avec des effectifs très variables (de 7 à 7000 patients). Les pratiques, notamment en terme de gestion de la volémie, d'utilisation des catécholamines ou des produits dérivés du sang ont considérablement évolué. Les meilleures études disponibles et transposables à notre pratique actuelle ne montrent aucun réel bénéfice à l'utilisation de l'albumine que ce soit en tant que soluté de remplissage ou en tant qu'albumine médicament. La démonstration des effets bénéfiques de l'albumine n'est pas un but en soi, mais il est possible que dans certaines indications l'utilisation d'albumine améliore le pronostic des patients. Une piste de recherche prometteuse est celle résultant des avancées d'ingénierie moléculaire qui permettent de générer des molécules jumelles de l'albumine, mais possédant des groupes réactifs, sites catalytiques ou poche d'absorption supplémentaires et qui pourraient être utiles chez le patient en situation aiguë.

Références

1. Pillemer, L., E.E. Ecker, J.L. Oncley and E.J. Cohn, *THE PREPARATION AND PHYSICOCHEMICAL CHARACTERIZATION OF THE SERUM PROTEIN COMPONENTS OF COMPLEMENT*. J Exp Med, 1941. **74**(4): p. 297-308.
2. Heyl, J.T., J.G. Gibson, C.A. Janeway, A. Shwachman and L. Wojcik, *STUDIES ON THE PLASMA PROTEINS. V. THE EFFECT OF CONCENTRATED SOLUTIONS OF HUMAN AND BOVINE SERUM ALBUMIN ON BLOOD VOLUME AFTER ACUTE BLOOD LOSS IN MAN*. J Clin Invest, 1943. **22**(6): p. 763-73.

3. Cournand, A., R.P. Noble, E.S. Breed, H.D. Lauson, F. Baldwin Ede, G.B. Pinchot, et al., *CHEMICAL, CLINICAL, AND IMMUNOLOGICAL STUDIES ON THE PRODUCTS OF HUMAN PLASMA FRACTIONATION. VIII. CLINICAL USE OF CONCENTRATED HUMAN SERUM ALBUMIN IN SHOCK, AND COMPARISON WITH WHOLE BLOOD AND WITH RAPID SALINE INFUSION*. J Clin Invest, 1944. **23**(4): p. 491-505.
4. Ernest, D., A.S. Belzberg and P.M. Dodek, *Distribution of normal saline and 5% albumin infusions in cardiac surgical patients*. Crit Care Med, 2001. **29**(12): p. 2299-302.
5. Margaron, M.P. and N.C. Soni, *Changes in serum albumin concentration and volume expanding effects following a bolus of albumin 20% in septic patients*. Br J Anaesth, 2004. **92**(6): p. 821-6.
6. Ernest, D., A.S. Belzberg and P.M. Dodek, *Distribution of normal saline and 5% albumin infusions in septic patients*. Crit Care Med, 1999. **27**(1): p. 46-50.
7. Anraku, M., V.T. Chuang, T. Maruyama and M. Otagiri, *Redox properties of serum albumin*. Biochim Biophys Acta, 2013. **1830**(12): p. 5465-72.
8. Roche, M., P. Rondeau, N.R. Singh, E. Tarnus and E. Bourdon, *The antioxidant properties of serum albumin*. FEBS Lett, 2008. **582**(13): p. 1783-7.
9. Kouoh, F., B. Gressier, M. Luyckx, C. Brunet, T. Dine, M. Cazin, et al., *Antioxidant properties of albumin: effect on oxidative metabolism of human neutrophil granulocytes*. Farmaco, 1999. **54**(10): p. 695-9.
10. Bar-Or, D., G.W. Thomas, R. Bar-Or, L.T. Rael, K. Scarborough, N. Rao, et al., *Commercial human albumin preparations for clinical use are immunosuppressive in vitro*. Crit Care Med, 2006. **34**(6): p. 1707-12.
11. Quinlan, G.J., S. Mumby, G.S. Martin, G.R. Bernard, J.M. Gutteridge and T.W. Evans, *Albumin influences total plasma antioxidant capacity favorably in patients with acute lung injury*. Crit Care Med, 2004. **32**(3): p. 755-9.
12. Quinlan, G.J., M.P. Margaron, S. Mumby, T.W. Evans and J.M. Gutteridge, *Administration of albumin to patients with sepsis syndrome: a possible beneficial role in plasma thiol repletion*. Clin Sci (Lond), 1998. **95**(4): p. 459-65.
13. Bourdon, E., N. Loreau and D. Blache, *Glucose and free radicals impair the antioxidant properties of serum albumin*. FASEB J, 1999. **13**(2): p. 233-44.

14. Bar-Or, D., R. Bar-Or, L.T. Rael, D.K. Gardner, D.S. Slone and M.L. Craun, *Heterogeneity and oxidation status of commercial human albumin preparations in clinical use*. Crit Care Med, 2005. **33**(7): p. 1638-41.
15. Horstick, G., M. Lauterbach, T. Kempf, S. Bhakdi, A. Heimann, M. Horstick, et al., *Early albumin infusion improves global and local hemodynamics and reduces inflammatory response in hemorrhagic shock*. Crit Care Med, 2002. **30**(4): p. 851-5.
16. Powers, K.A., A. Kapus, R.G. Khadaroo, G. Papia and O.D. Rotstein, *25% Albumin modulates adhesive interactions between neutrophils and the endothelium following shock/resuscitation*. Surgery, 2002. **132**(2): p. 391-8.
17. Powers, K.A., A. Kapus, R.G. Khadaroo, R. He, J.C. Marshall, T.F. Lindsay, et al., *Twenty-five percent albumin prevents lung injury following shock/resuscitation*. Crit Care Med, 2003. **31**(9): p. 2355-63.
18. Jakubowski, A., N. Maksimovich, R. Olszanecki, A. Gebska, H. Gasser, B.K. Podesser, et al., *S-nitroso human serum albumin given after LPS challenge reduces acute lung injury and prolongs survival in a rat model of endotoxemia*. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2009. **379**(3): p. 281-90.
19. Osband, A.J., Z.C. Sifri, L. Wang, D. Cohen, C.J. Hauser, A.M. Mohr, et al., *Small volume albumin administration protects against hemorrhagic shock-induced bone marrow dysfunction*. J Trauma, 2004. **56**(2): p. 279-83.
20. Cantin, A.M., B. Paquette, M. Richter and P. Larivee, *Albumin-mediated regulation of cellular glutathione and nuclear factor kappa B activation*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **162**(4 Pt 1): p. 1539-46.
21. O'Brien, A.J., J.N. Fullerton, K.A. Massey, G. Auld, G. Sewell, S. James, et al., *Immunosuppression in acutely decompensated cirrhosis is mediated by prostaglandin E2*. Nat Med, 2014. **20**(5): p. 518-23.
22. Vree, T.B., M. Shimoda, J.J. Driessen, P.J. Guelen, T.J. Janssen, E.F. Termond, et al., *Decreased plasma albumin concentration results in increased volume of distribution and decreased elimination of midazolam in intensive care patients*. Clin Pharmacol Ther, 1989. **46**(5): p. 537-44.
23. Stevens, A.P., V. Hlady and R.O. Dull, *Fluorescence correlation spectroscopy can probe albumin dynamics inside lung endothelial glycocalyx*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2007. **293**(2): p. L328-35.

24. Bansch, P., A. Nelson, T. Ohlsson and P. Bentzer, *Effect of charge on microvascular permeability in early experimental sepsis in the rat*. *Microvasc Res*, 2011. **82**(3): p. 339-45.
25. Lam, F.W., M.A. Cruz, H.C. Leung, K.S. Parikh, C.W. Smith and R.E. Rumbaut, *Histone induced platelet aggregation is inhibited by normal albumin*. *Thromb Res*, 2013. **132**(1): p. 69-76.
26. Roberts, I., K. Blackhall, P. Alderson, F. Bunn and G. Schierhout, *Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(11): p. Cd001208.
27. Finfer, S., R. Bellomo, N. Boyce, J. French, J. Myburgh and R. Norton, *A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit*. *N Engl J Med*, 2004. **350**(22): p. 2247-56.
28. Vincent, J.L., Y. Sakr, K. Reinhart, C.L. Sprung, H. Gerlach and V.M. Ranieri, *Is albumin administration in the acutely ill associated with increased mortality? Results of the SOAP study*. *Crit Care*, 2005. **9**(6): p. R745-54.
29. Schortgen, F., E. Girou, N. Deye and L. Brochard, *The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock*. *Intensive Care Med*, 2008. **34**(12): p. 2157-68.
30. Bellomo, R., H. Morimatsu, J. Presneill, C. French, L. Cole, D. Story, et al., *Effects of saline or albumin resuscitation on standard coagulation tests*. *Crit Care Resusc*, 2009. **11**(4): p. 250-6.
31. Finfer, S., S. McEvoy, R. Bellomo, C. McArthur, J. Myburgh and R. Norton, *Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis*. *Intensive Care Med*, 2011. **37**(1): p. 86-96.
32. Sung, J., G.V. Bochicchio, M. Joshi, K. Bochicchio, A. Costas, K. Tracy, et al., *Admission serum albumin is predictive of outcome in critically ill trauma patients*. *Am Surg*, 2004. **70**(12): p. 1099-102.
33. Vincent, J.L., M.J. Dubois, R.J. Navickis and M.M. Wilkes, *Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials*. *Ann Surg*, 2003. **237**(3): p. 319-34.
34. Dubois, M.J., C. Orellana-Jimenez, C. Melot, D. De Backer, J. Berre, M. Leeman, et al., *Albumin administration improves organ function in critically ill*

hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study. Crit Care Med, 2006. **34**(10): p. 2536-40.

35. Delaney, A.P., A. Dan, J. McCaffrey and S. Finfer, *The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis.* Crit Care Med, 2011. **39**(2): p. 386-91.

36. Caironi, P., G. Tognoni, S. Masson, R. Fumagalli, A. Pesenti, M. Romero, et al., *Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock.* N Engl J Med, 2014. **370**(15): p. 1412-21.

37. Dellinger, R.P., M.M. Levy, A. Rhodes, D. Annane, H. Gerlach, S.M. Opal, et al., *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012.* Crit Care Med, 2013. **41**(2): p. 580-637.

38. Martin, G.S., M. Moss, A.P. Wheeler, M. Mealer, J.A. Morris and G.R. Bernard, *A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury.* Crit Care Med, 2005. **33**(8): p. 1681-7.

39. Martin, G.S., R.J. Mangialardi, A.P. Wheeler, W.D. Dupont, J.A. Morris and G.R. Bernard, *Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury.* Crit Care Med, 2002. **30**(10): p. 2175-82.

40. Schortgen, F., E. Girou, N. Deye and L. Brochard, *Do hypooncotic fluids for shock increase the risk of late-onset acute respiratory distress syndrome?* Intensive Care Med, 2010. **36**(10): p. 1724-34.

41. Myburgh, J., D.J. Cooper, S. Finfer, R. Bellomo, R. Norton, N. Bishop, et al., *Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury.* N Engl J Med, 2007. **357**(9): p. 874-84.

42. Cooper, D.J., J. Myburgh, S. Heritier, S. Finfer, R. Bellomo, L. Billot, et al., *Albumin resuscitation for traumatic brain injury: is intracranial hypertension the cause of increased mortality?* J Neurotrauma, 2013. **30**(7): p. 512-8.

43. Suarez, J.I., R.H. Martin, E. Calvillo, C. Dillon, E.M. Bershad, R.L. Macdonald, et al., *The Albumin in Subarachnoid Hemorrhage (ALISAH) multicenter pilot clinical trial: safety and neurologic outcomes.* Stroke, 2012. **43**(3): p. 683-90.

44. Prajapati, K.D., S.S. Sharma and N. Roy, *Current perspectives on potential role of albumin in neuroprotection.* Rev Neurosci, 2011. **22**(3): p. 355-63.

45. Reinhart, K., A. Perner, C.L. Sprung, R. Jaeschke, F. Schortgen, A.B. Johan Groeneveld, et al., *Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients*. Intensive Care Med, 2012. **38**(3): p. 368-83.
46. Greenhalgh, D.G., *Burn resuscitation: the results of the ISBI/ABA survey*. Burns, 2010. **36**(2): p. 176-82.
47. Bernardi, M., P. Caraceni, R.J. Navickis and M.M. Wilkes, *Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials*. Hepatology, 2012. **55**(4): p. 1172-81.
48. *EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis*. J Hepatol, 2010. **53**(3): p. 397-417.
49. Sort, P., M. Navasa, V. Arroyo, X. Aldeguer, R. Planas, L. Ruiz-del-Arbol, et al., *Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis*. N Engl J Med, 1999. **341**(6): p. 403-9.
50. *Conférence de consensus. Utilisation des solutions d'albumine humaine en anesthésie-réanimation chirurgicale*. Ann Fr Anesth Réanim 1996 ; 15 : 411-570.
51. Scott, D.A., P.J. Hore, J. Cannata, K. Masson, B. Treagus and J. Mullaly, *A comparison of albumin, polygeline and crystalloid priming solutions for cardiopulmonary bypass in patients having coronary artery bypass graft surgery*. Perfusion, 1995. **10**(6): p. 415-24.
52. Skhirtladze, K., E.M. Base, A. Lassnigg, A. Kaider, S. Linke, M. Dworschak, et al., *Comparison of the effects of albumin 5%, hydroxyethyl starch 130/0.4 6%, and Ringer's lactate on blood loss and coagulation after cardiac surgery*. Br J Anaesth, 2014. **112**(2): p. 255-64.
53. Vallet, B., Y. Blanloeil, B. Cholley, G. Orliaguet, S. Pierre and B. Tavernier, *Stratégie du remplissage vasculaire périopératoire*. Ann Fr Anesth Reanim, 2013. **32**(6): p. 454-62.

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts en lien avec les éléments présentés dans cette revue.