

Balance bénéfico-risques des perfusions d'albumine en situation subaiguë et chronique

Franck Carbonnel

Service de Gastroentérologie
Hôpitaux Universitaires Paris Sud, Site de Bicêtre
Université Paris Sud
Unité INSERM E3N-EPIC, Institut Gustave Roussy, Villejuif



Balance bénéfico-risques des perfusions d'albumine en situation subaiguë et chronique *chez l'adulte*

Franck Carbonnel

Service de Gastroentérologie
Hôpitaux Universitaires Paris Sud, Site de Bicêtre
Université Paris Sud
Unité INSERM E3N-EPIC, Institut Gustave Roussy, Villejuif



Je n' ai pas de conflit d' intérêt.

Principales fonctions de l'albumine

- Maintien de la pression oncotique.
- Antioxydant.
- Transporteur d'acides gras, hormones, acides biliaires, métaux (Calcium, Cobalt, Nickel, Cuivre, Zinc, Cadmium), médicaments, xénobiotiques.

Principales fonctions de l'albumine

- Maintien de la pression oncotique.
- Antioxydant.
- Transporteur d'acides gras, acides biliaires, métaux (Calcium, Cobalt, Nickel, Cuivre, Zinc, Cadmium), médicaments, xénobiotiques.

Réduction des capacités de transport après oxydation de l'albumine

Principales causes d' hypoalbuminémie

- Diminution de la synthèse : insuffisance hépatique.
- Dilution par augmentation de la perméabilité capillaire (ouverture des jonctions serrées sous l' effet des cytokines).
- Augmentation des pertes : syndrome néphrotique, entéropathie exsudative, brûlures étendues.

Albuminémie et risque de mortalité

(Goldwasser, *J Clin Epidemiol* 1997)

TABLE 1. Primary studies of serum albumin and mortality risk

Reference	Population (study ^a)	n	Mean age	Design	Maximum follow-up	Model	Covariates
[2]	Hemodialysis, prevalent cases	12,099	58	Cohort	1 year	LR	D, C, B
[3]	Hemodialysis, incident cases (USRDS)	3,399	59	Cohort	4½ years	Cox	D, C, B, BP, S, F, W
[4]	Renal transplant	706	41	Cohort	19 years	Cox	D, C, B, R
[5]	Critical care admissions (APACHE III)	17,440	59	Cohort	Hospital discharge	LR	D, C, BP, B, F
[6]	Middle-aged men (British Regional Heart Study)	7,735	40–59	Cohort	10 years	LR	D, C, B, BP, S
[7]	National sample, aged 45–74 at entry into NHANES I	5,765	45–74	Cohort	16 years	Cox	D, C, B, BP, S
[8]	Community (Rancho Bernardo)	2,342	50–89	Cohort	3 years	LR	D, C, A, S, F
[9]	Community elderly (EPESE)	4,116	79	Cohort	5 years	Cox	Age, C, S, F, W
[10]	Professional and businessman (BUPA)	1,754	54	Nested case-control	10 years		Age
[11]	Middle-aged men with increased cardiac risk (MRFIT)	609	47	Nested case-control	10½ years	LR	Age, BP, B, S

Abbreviations: LR = multiple logistic regression; Cox = Cox's proportional hazards model; B = serum biochemistry; C = clinical diagnoses; D = demographics (age, gender, race, education); BP = blood pressure; A = alcohol; S = smoking; F = functional state/activity; R = renal function; W = weight.

^aStudy acronyms are explained in the text.

Albuminémie et risque de mortalité

(Goldwasser, *J Clin Epidemiol* 1997)

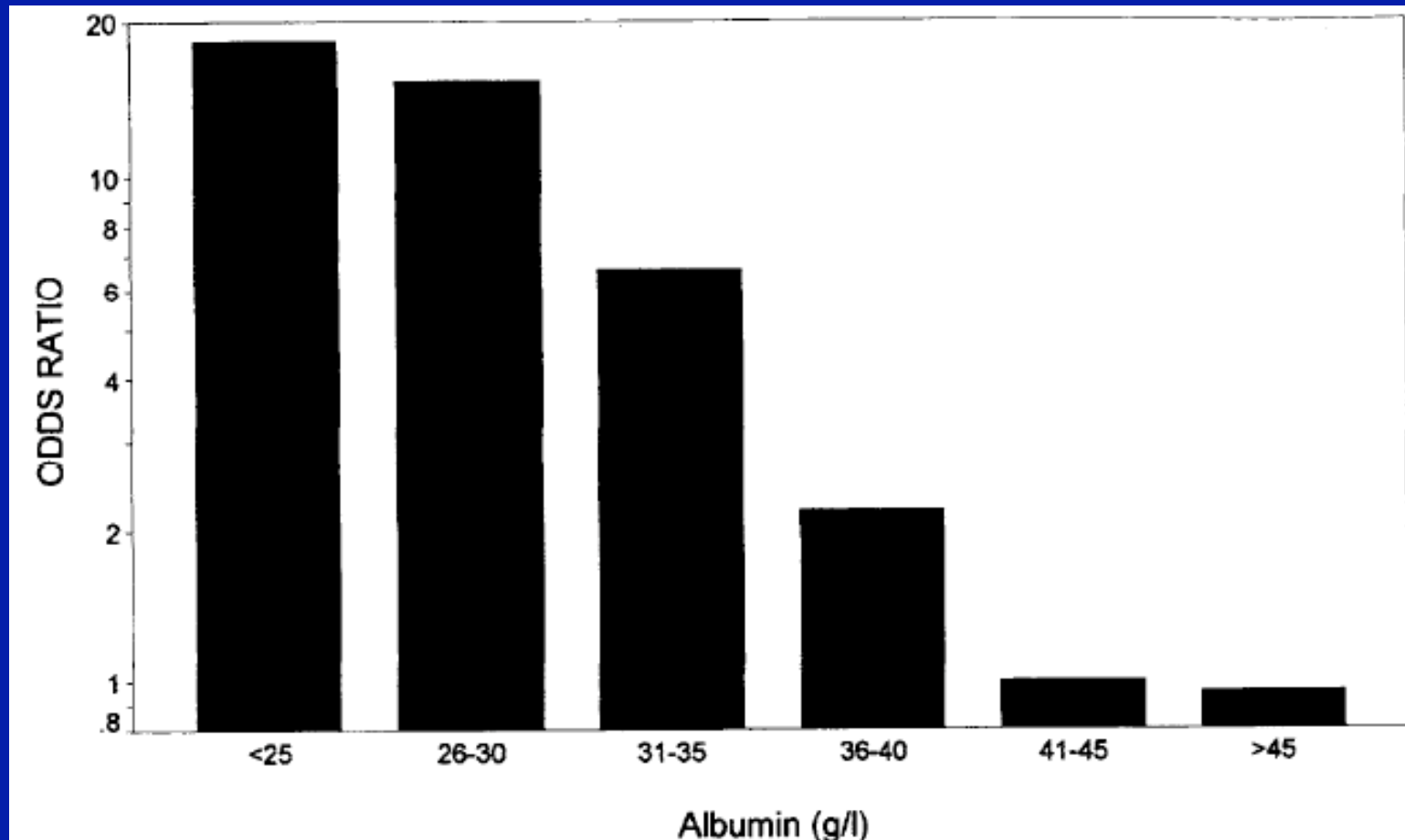


FIGURE 1. Risk of 1-year mortality by serum albumin in hemodialysis. Bars represent odds ratios determined by multiple logistic regression (covariates are specified in the text). Compared to the reference category (41–45 g/l), the risk of death is significantly greater ($p < 0.05$) for each group with a lower serum albumin value. (Adapted from [2]).

Albuminémie et risque de mortalité

(Goldwasser, J Clin Epidemiol 1997)

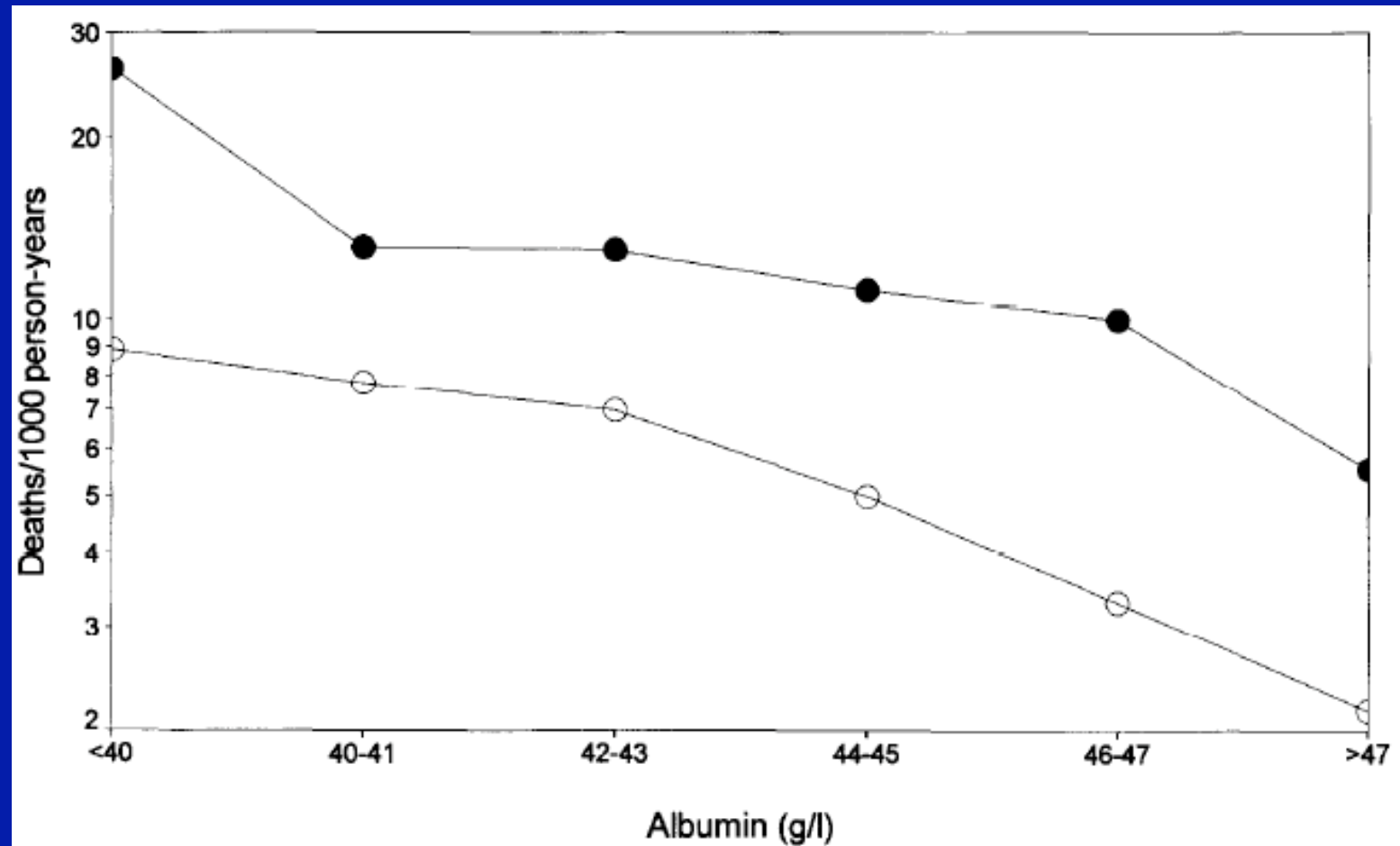
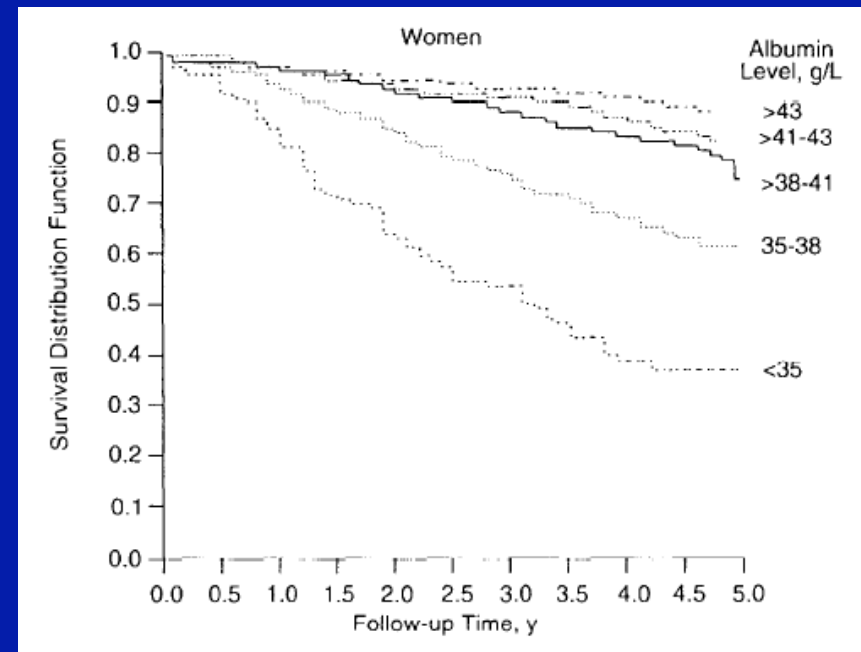
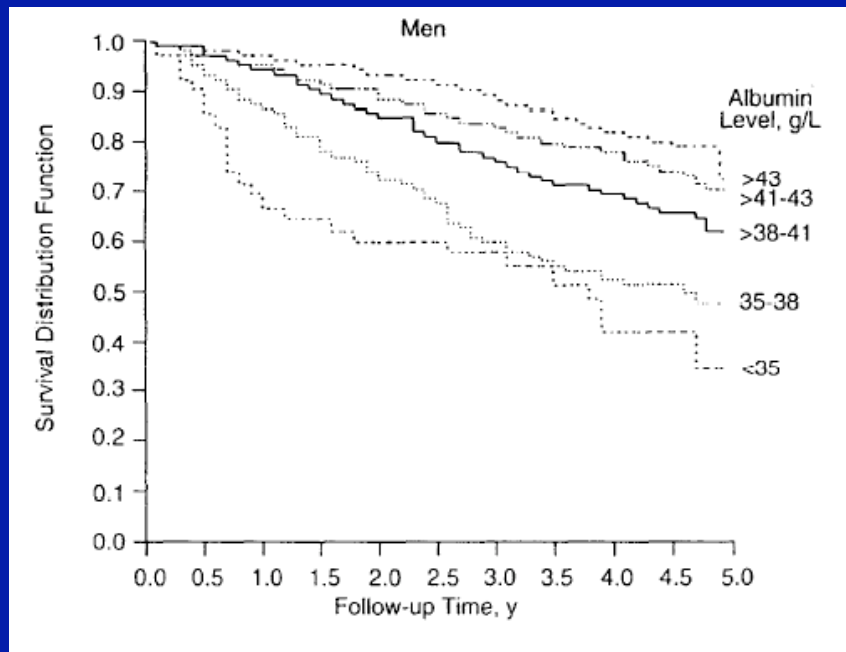


FIGURE 2. Total mortality rate per thousand-person-years by serum albumin stratified by presence (*closed circles*) or absence (*open circles*) of preexisting disease in the **British Regional Heart Disease cohort**. (Adapted from [6]).

Albuminémie et risque de mortalité

(Goldwasser, *J Clin Epidemiol* 1997)



Cohorte de 4116 personnes âgées.

Albuminémie et risque de mortalité

(Goldwasser, J Clin Epidemiol 1997)

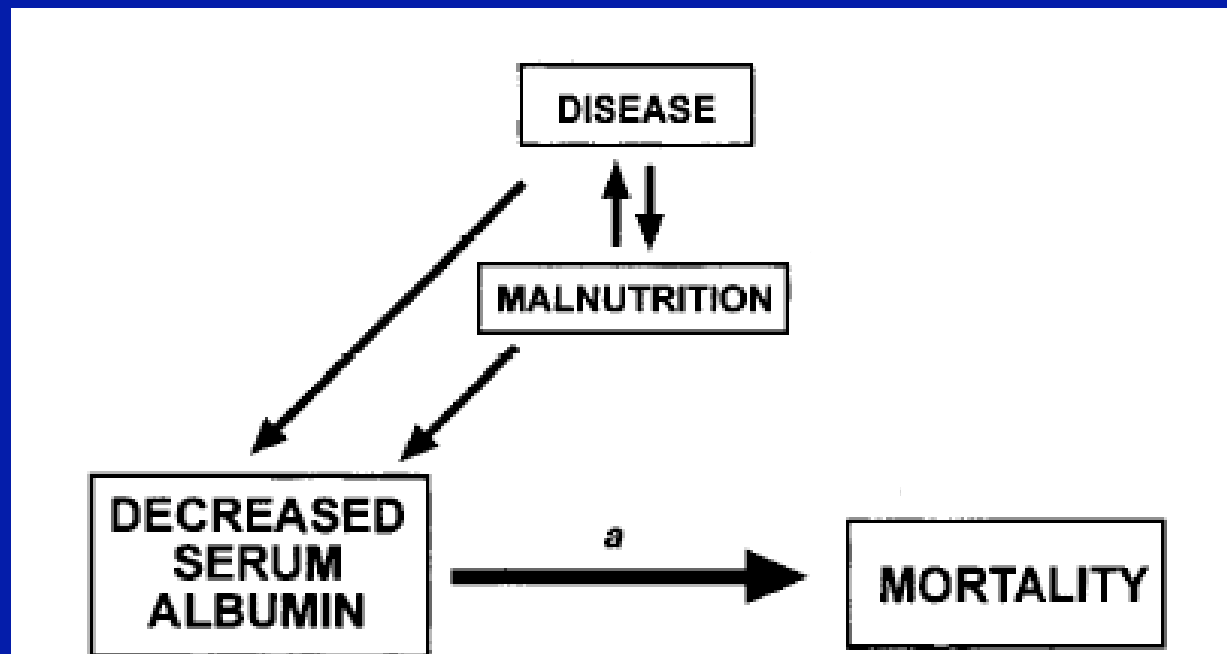


FIGURE 5. Potential associations between serum albumin and mortality. A direct, causal relationship between serum albumin and mortality is represented by arrow *a* or the sequence *b,a*. A noncausal, confounding relationship is represented by arrows *b* and *c*. A co-causal relationship is represented by arrows *a* and *c*.

Albuminémie et risque de mortalité

(Goldwasser, *J Clin Epidemiol* 1997)

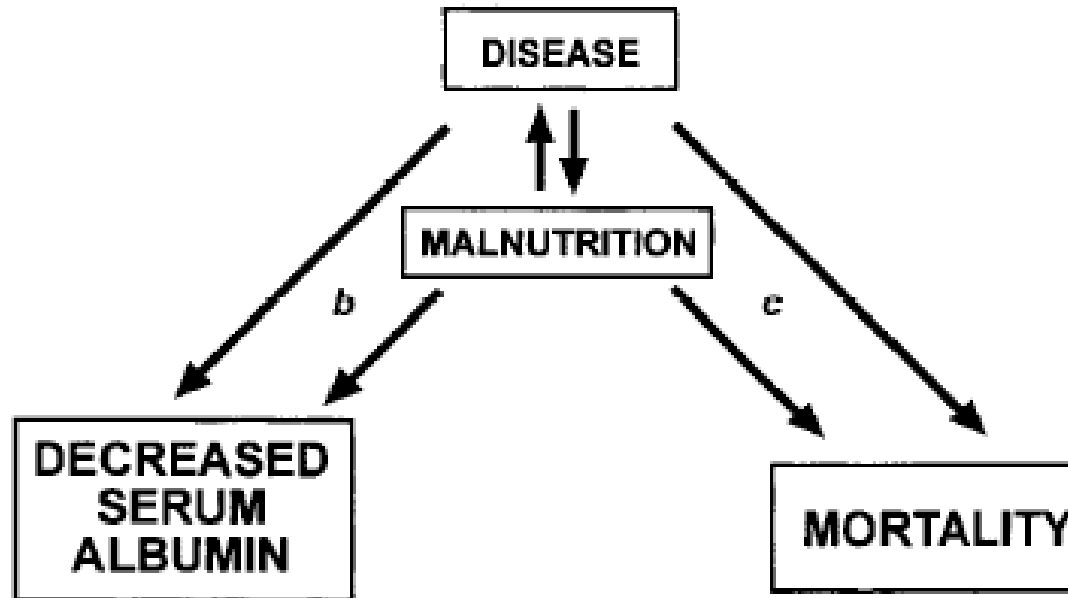


FIGURE 5. Potential associations between serum albumin and mortality. A direct, causal relationship between serum albumin and mortality is represented by arrow *a* or the sequence *b,a*. A noncausal, confounding relationship is represented by arrows *b* and *c*. A co-causal relationship is represented by arrows *a* and *c*.

Albuminémie et risque de mortalité

(Goldwasser, *J Clin Epidemiol* 1997)

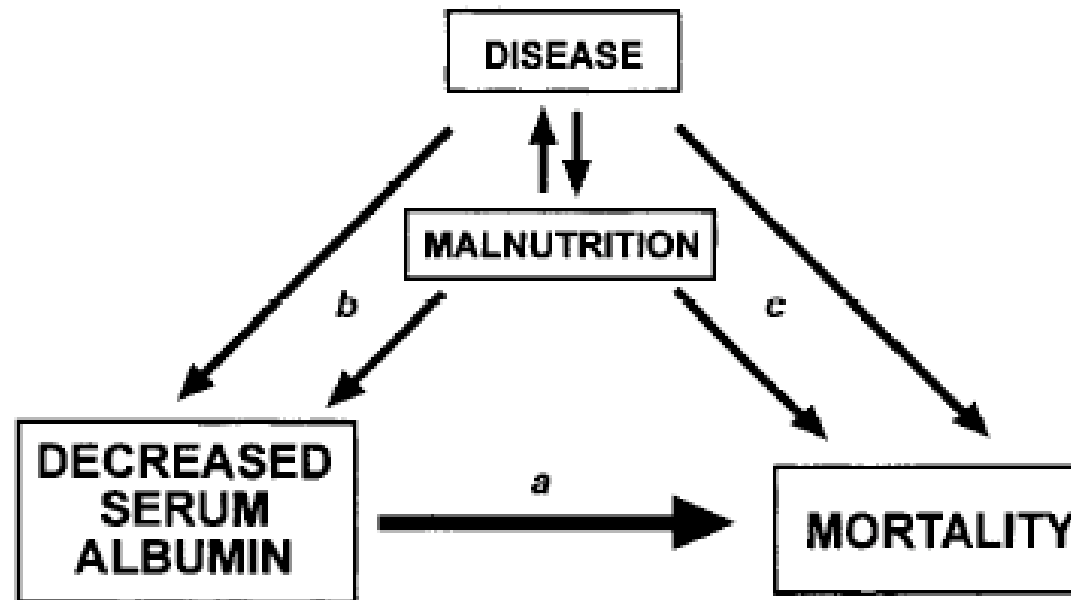
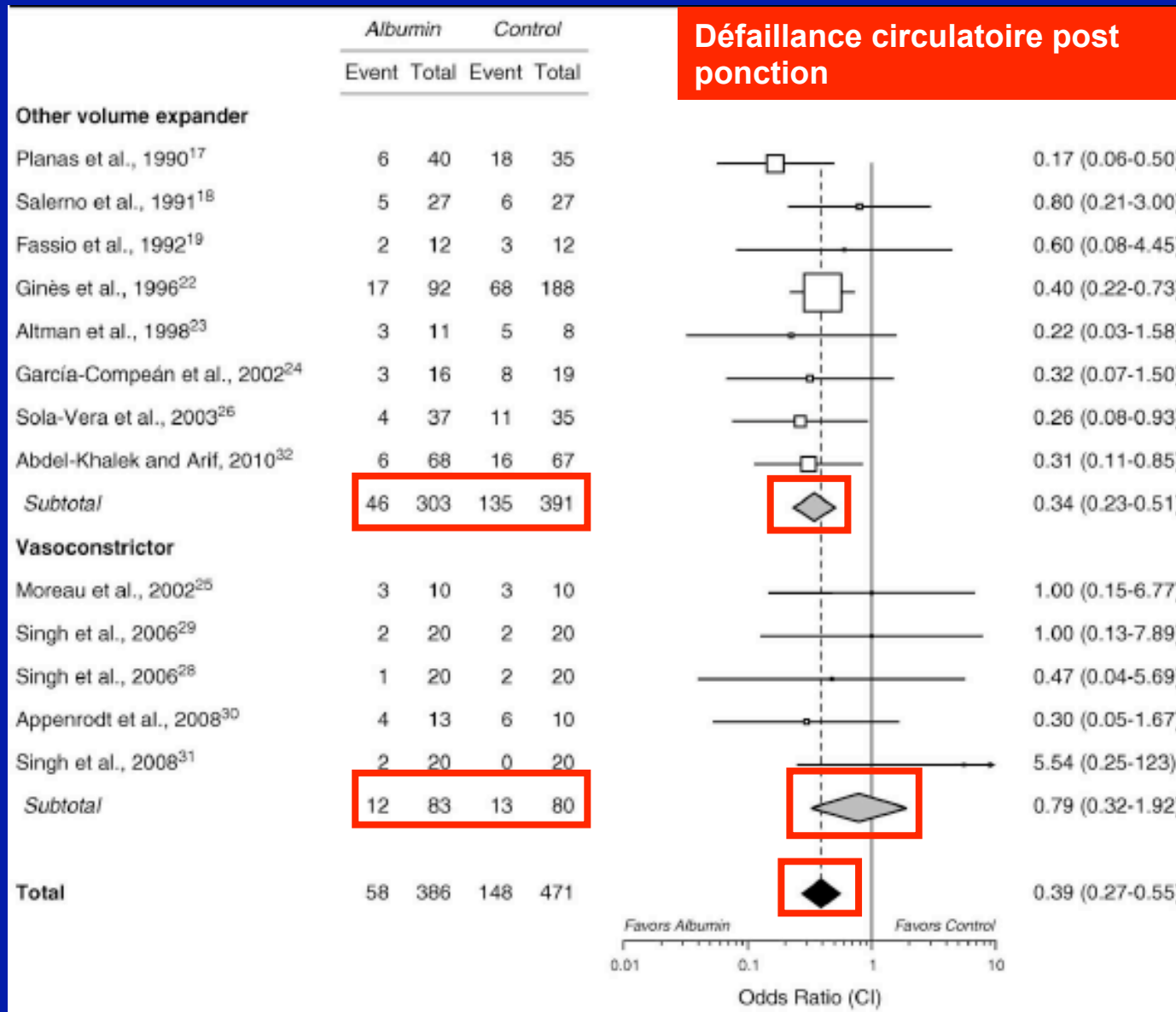


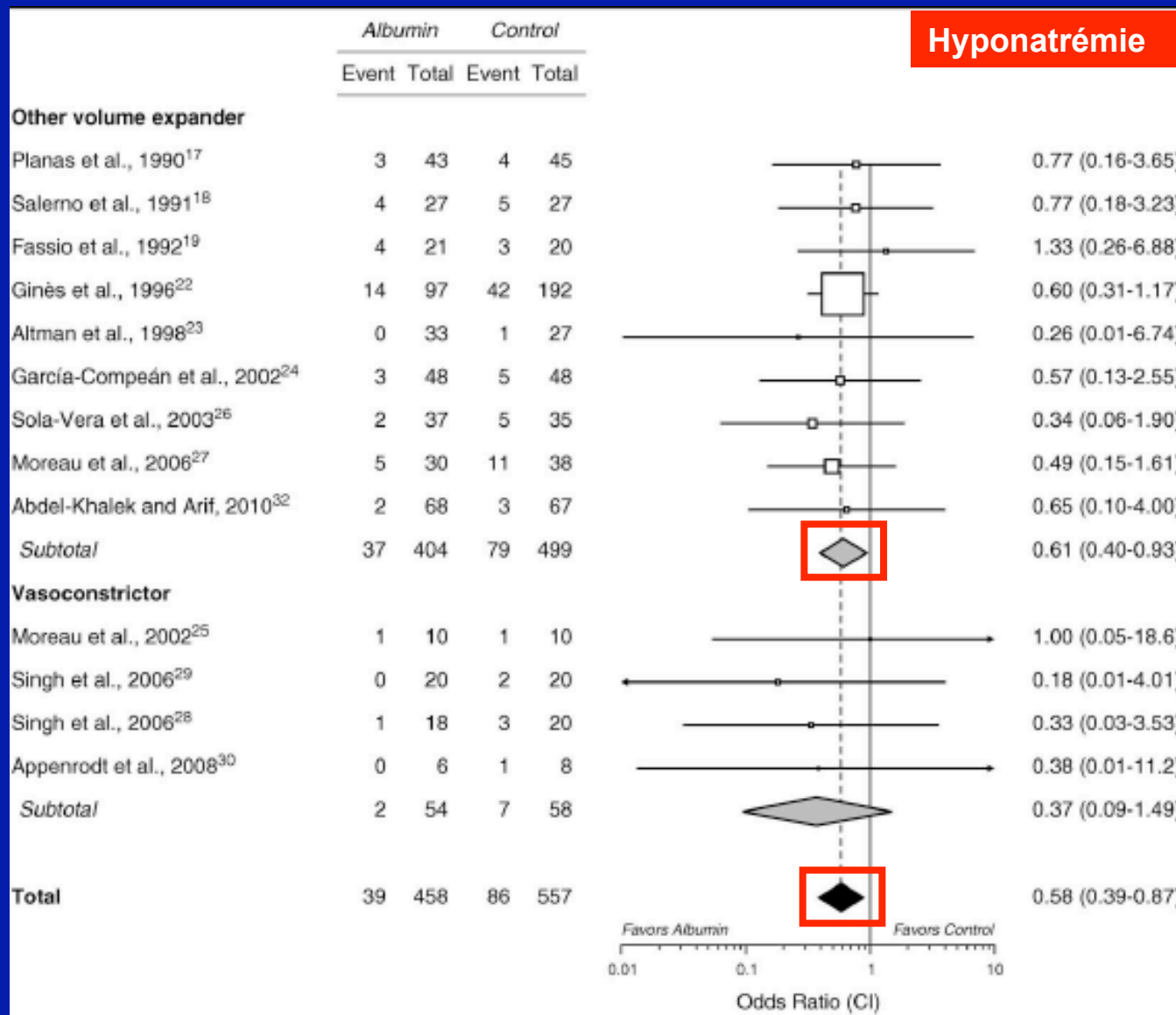
FIGURE 5. Potential associations between serum albumin and mortality. A direct, causal relationship between serum albumin and mortality is represented by arrow *a* or the sequence *b,a*. A noncausal, confounding relationship is represented by arrows *b* and *c*. A co-causal relationship is represented by arrows *a* and *c*.

Albumine IV en hépatologie

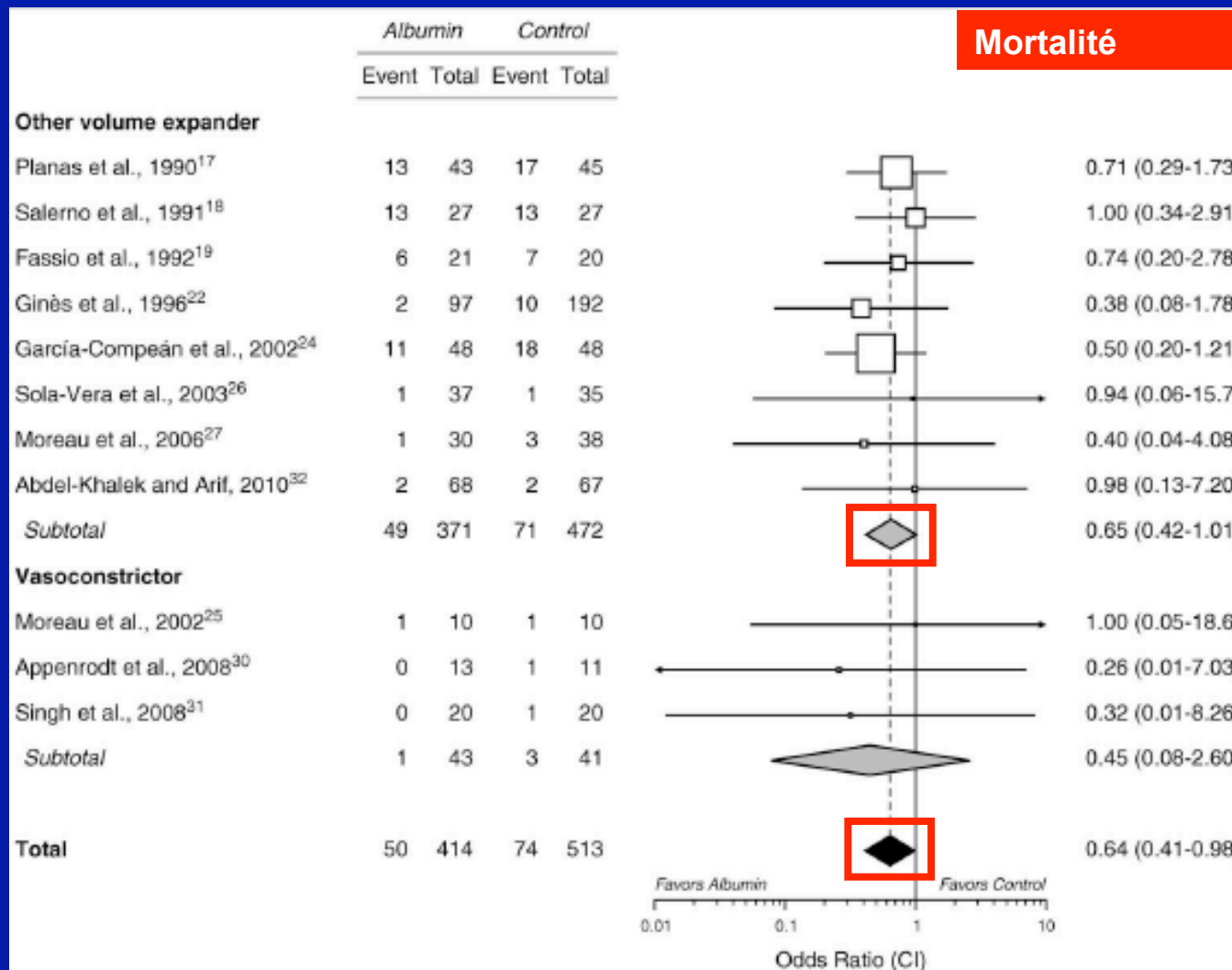
Meta analyse des perfusions d'albumine dans la compensation des paracentèses du cirrhotique (*Bernardi Hepatology 2011, sous presse*)



Meta analyse des perfusions d'albumine dans la compensation des paracentèses du cirrhotique (*Bernardi Hepatology 2011, sous presse*)



Meta analyse des perfusions d'albumine dans la compensation des paracentèses du cirrhotique (*Bernardi Hepatology 2011, sous presse*)



Cefotaxime vs Cefotaxime + albumine dans l'infection du liquide d'ascite du malade avec cirrhose (Sort *N Engl J Med* 1999)

TABLE 2. CLINICAL OUTCOME ACCORDING TO THE ASSIGNED TREATMENT.*

OUTCOME VARIABLE	CEFOTAXIME (N=63)	CEFOTAXIME PLUS ALBUMIN (N=63)	P VALUE
Resolution of infection — no. (%)†	59 (94)	62 (98)	0.36
Duration of antibiotic therapy — days	6±1	5±1	0.48
Paracentesis for ascites after resolution of infection — no. (%)‡	16 (25)	14 (22)	0.83
Hospital stay — days	13±1	14±1	0.48
Renal impairment — no. (%)	21 (33)	6 (10)	0.002
Death — no. (%)			
In hospital§	18 (29)	6 (10)	0.01
At three months¶	26 (41)	14 (22)	0.03

*Plus-minus values are means ±SE.

Albumine IV en néphrologie

Un essai thérapeutique de l'albumine dans le syndrome néphrotique *(Fliser D, Kidney International 1999)*

- Un essai randomisé, croisé a comparé la diurèse et la natriurèse chez 9 malades ayant un syndrome néphrotique.
- Albumine+furosémide >furosémide>albumine

Indications de l'albumine dans le syndrome néphrotique ?

(Charlesworth Nephrology 2011)

- « In clinical hypovolaemia, salt-free albumin has potential benefits. However, in most cases, a high percentage is rapidly lost in the urine.»
- ...
- « The use of IV albumin preparations would seem unjustified on both medical and financial grounds except in the presence of serious haemodynamic complications (including acute renal failure) and/or the presence of severe resistant oedema. In these latter cases, short-term use of IV albumin may prove to be a useful supplement to sequential diuretic administration and sodium restriction. »

Méta analyse des perfusions d'albumine pour traiter l'hypotension en cours de dialyse *(Fortin PM, Cochrane's database analysis 2010)*

- **Authors' conclusions**
- « No randomised or controlled trial was identified comparing albumin to non-protein colloids.
- One double blind crossover RCT in 45 patients showed that **5% albumin is not superior to normal saline for the treatment of symptomatic hypotension** in maintenance haemodialysis patients with a previous history of intradialytic hypotension. Given the cost and relative rarity of albumin use compared to saline, saline should be first line of therapy for treatment of IDH in stable dialysis patients. »

Albumine IV en post réanimation

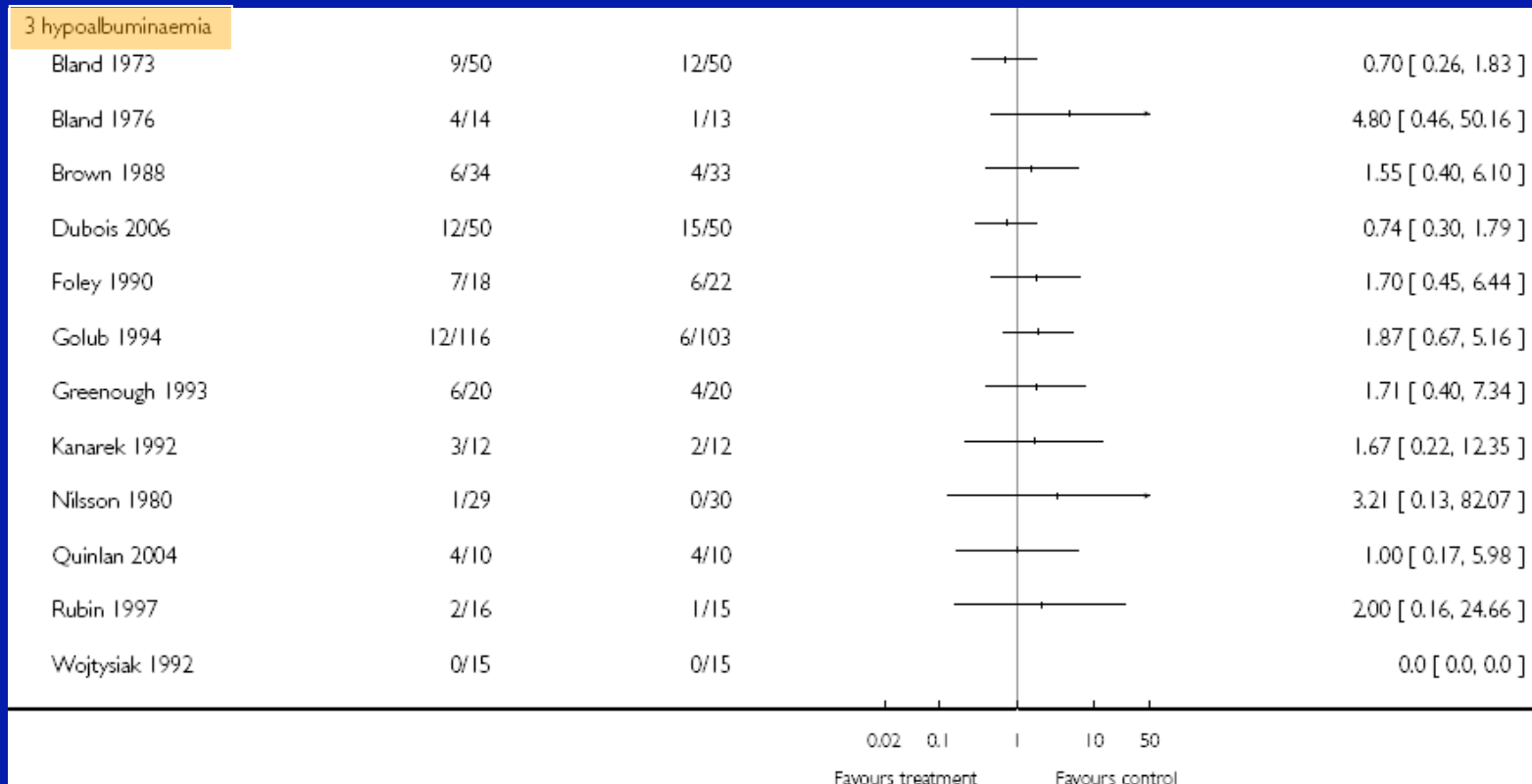
Albumine IV en post réanimation

(Allison SP, Lobo DN Crit Care 2000)

- Un malade qui sort d'un séjour prolongé en réanimation a souvent une rétention hydrosodée et des oedèmes qui peuvent altérer la fonction cardiaque, pulmonaire et gastrointestinale.
- Par exemple, les patients qui ont une péritonite postopératoire, des drains multiples, des fistules, et qui perdent du liquide séreux par les plaies et les redons ont souvent un œdème interstitiel et une hypovolémie circulante. Ils répondent mal aux diurétiques.
- L'albumine est un traitement logique.

Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients (Review)

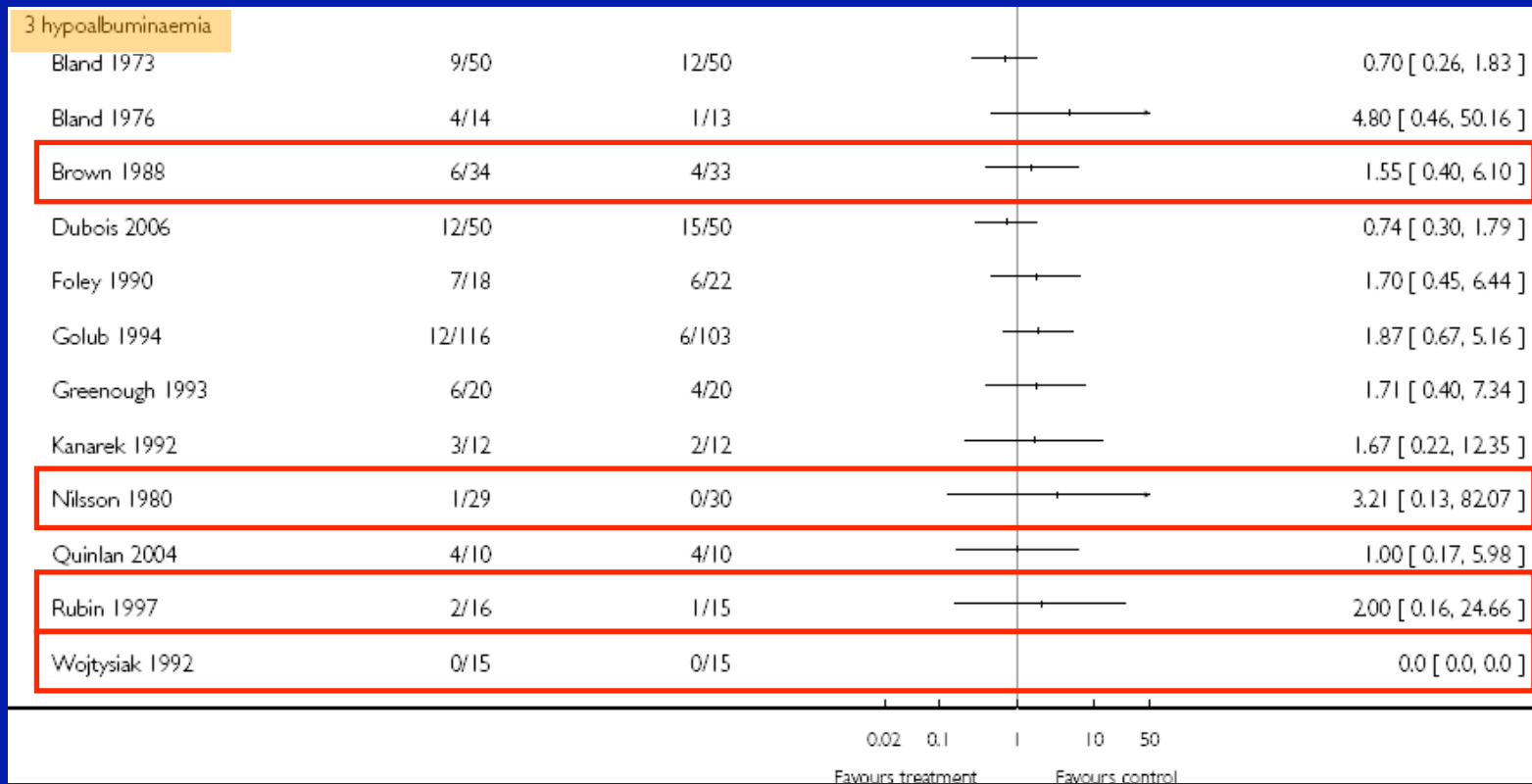
Roberts I, Blackhall K, Alderson P, Bunn E, Schierhout G



Mise à jour 2011

Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients (Review)

Roberts I, Blackhall K, Alderson P, Bunn E, Schierhout G



Albumine IV en post réanimation

(Allison SP, Lobo DN Crit Care 2000)

- Un malade qui sort d'un séjour prolongé en réanimation a souvent une rétention hydrosodée et

Pas de preuve de l'efficacité dans cette situation

- Par exemple, les patients qui ont une péritonite postopératoire, des drains multiples, des fistules, et qui perdent du liquide séreux par les plaies et les redons ont souvent un œdème interstitiel et une hypovolémie circulante. Ils ne répondent pas aux diurétiques.
- L'albumine est, chez eux, un traitement logique.

Albumine IV en nutrition entérale

L' hypoalbuminémie, un facteur de risque de diarrhée en nutrition entérale *(Hwang TL, Am J Gastro 1994;89:376)*

- 198 patients avec albuminémie < 30 g/l dans une unité de grands brûlés ou de nutrition étudiés rétrospectivement.
- 27% des patients avec une albuminémie < 20 g/l avaient la diarrhée, vs 10.5% des patients avec une albuminémie > 20 g/l.
- La diarrhée était plus fréquente chez les malades avec une hypoalbuminémie chronique vs ceux avec une hypoalbuminémie aiguë.

L' hypoalbuminémie, un facteur de risque de diarrhée en nutrition entérale *(Hwang TL, Am J Gastro 1994;89:376)*

- 198 patients avec albuminémie < 30 g/l dans une unité de grands brûlés ou de nutrition étudiés

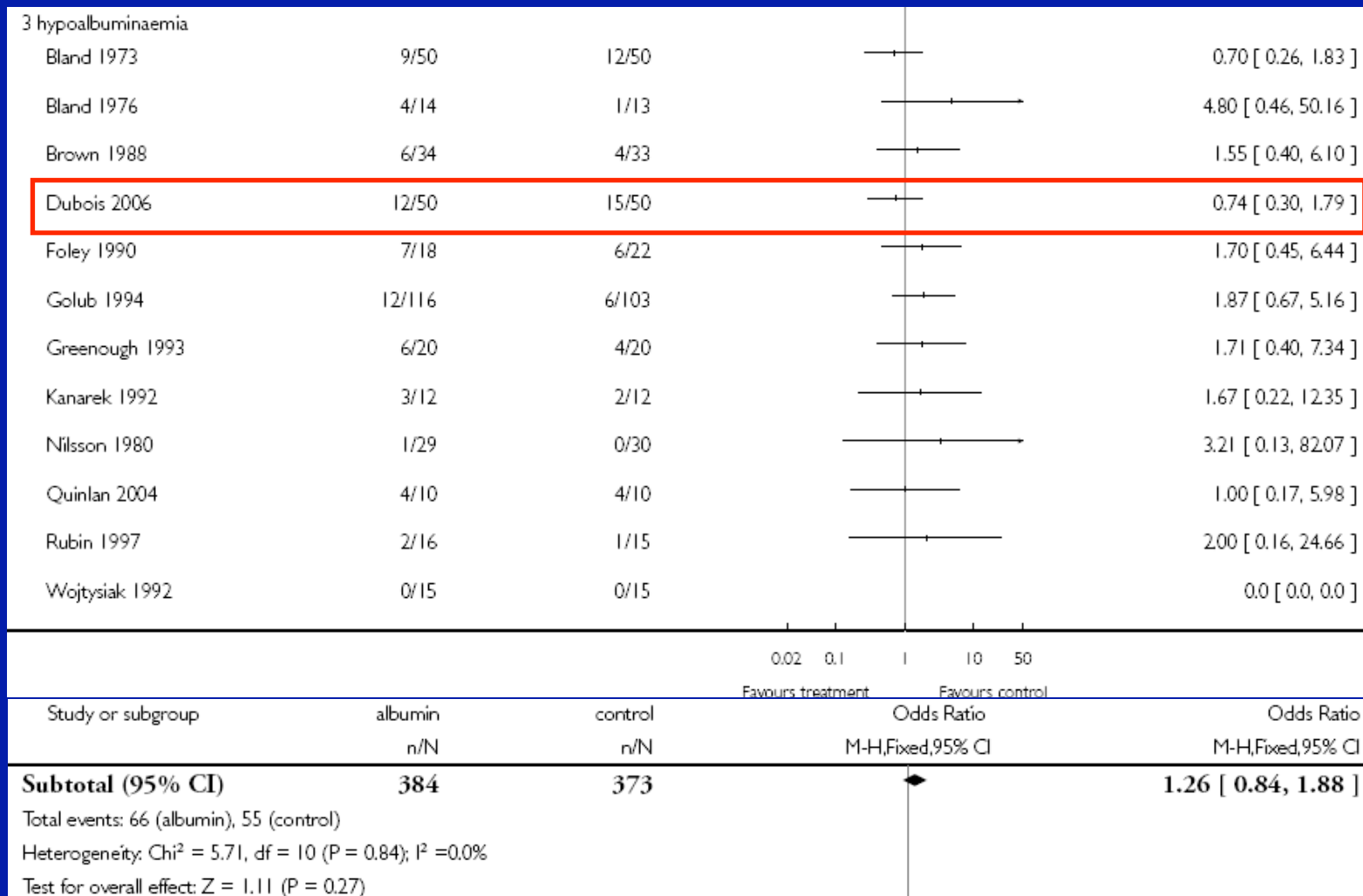
Les perfusions d' albumine améliorent-elles la tolérance de la nutrition entérale ?

avaient la diarrhée, vs 10.5% des patients avec une albuminémie > 20 g/l.

- La diarrhée était plus fréquente chez les malades avec une hypoalbuminémie chronique vs ceux avec une hypoalbuminémie aiguë.

Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients (Review)

Roberts I, Blackhall K, Alderson P, Bunn E, Schierhout G



Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study*

Marc-Jacques Dubois, MD, FRCPC; Carlos Orellana-Jimenez, MD; Christian Melot, MD, PhD, Msc (Stat); Daniel De Backer, MD, PhD; Jacques Berre, MD; Marc Leeman, MD, PhD; Serge Brimiouille, MD, PhD; Olivier Appoloni, MD; Jacques Creteur, MD, PhD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD, FCCP, FCCM

Crit Care Med 2006 Vol. 34, No. 10

Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study*

<i>Risk of bias</i>	
Bias	Authors' judgement
Allocation concealment (selection bias)	Low risk

Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study*

Table 2. Baseline characteristics of patients in albumin and control groups

	Control Group (n = 50)	Albumin Group (n = 50)	<i>p</i> Value
Age, yrs	65.2 ± 13.7	63.0 ± 14.3	.43
Gender, male/female, n	30/20	31/19	1.00
Type of admission			1.00
Medical, n (%)	28 (56)	29 (58)	
Surgical, n (%)	22 (44)	21 (42)	
APACHE II score	21.3 ± 11.8	22.4 ± 10.6	.63
SOFA score	5.7 ± 0.8	6.3 ± 0.8	.31
Receiving mechanical ventilation, %	78	80	1.00
Receiving vasopressor agents, %	44	48	.66
Albumin, g/L	23.7 ± 3.7	23.2 ± 4.4	.47

Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study*

Table 3. Baseline, last, and delta Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) values in control and albumin groups

	Control Group (n = 50)	Albumin Group (n = 50)	<i>p</i> Value
Baseline SOFA	5.7 ± 0.8	6.3 ± 0.8	.31
Last SOFA	4.6 ± 1.2	4.1 ± 1.1	.65
Delta SOFA	1.4 ± 1.1	3.1 ± 1.0	.03

Last SOFA, SOFA score at day 7 or before if patient discharged or died; delta SOFA, difference between baseline and last SOFA.

Data are expressed as mean ± SD.

Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study*

The median daily caloric intake (non-normal distribution) was higher in the albumin group than in the control group (1122 [935–1158] vs. 760 [571–1077] kcal, $p = .05$).

Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study*

L'albumine IV améliore la tolérance de la nutrition entérale chez le malade agressé avec hypoalbuminémie

kcal, $p = .05$).

Albumine IV en neurologie

Un essai thérapeutique de l'albumine dans l'accident vasculaire cérébral

Comparison 6. Haemodilution using albumin versus control

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Case fatality at late follow-up (3-6 months)	1	297	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	0.76 [0.43, 1.35]

Analysis 1.2. Comparison 1 Haemodilution, all types, versus control, Outcome 2 Case fatality at late follow-up (3-6 months).

Review: Haemodilution for acute ischaemic stroke

Comparison: 1 Haemodilution, all types, versus control

Outcome: 2 Case fatality at late follow-up (3-6 months)

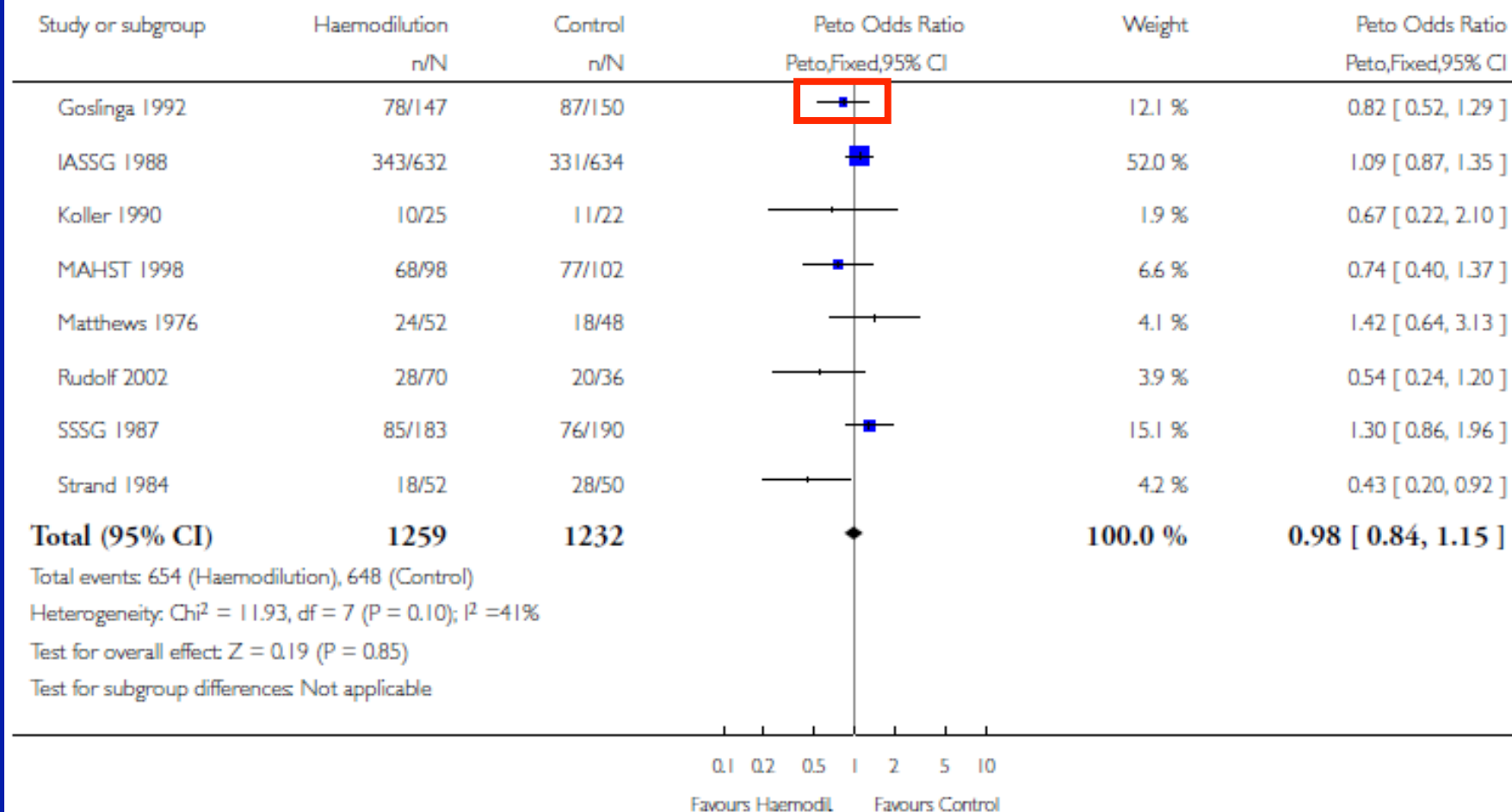
Study or subgroup	Haemodilution n/N	Control n/N	Peto Odds Ratio Peto,Fixed,95% CI	Weight	Peto Odds Ratio Peto,Fixed,95% CI
Frei 1987	3/23	1/20		0.8 %	2.54 [0.33, 19.49]
Goslinga 1992	25/147	32/150		10.2 %	0.76 [0.43, 1.35]
Haass 1989	2/19	1/19		0.6 %	2.02 [0.20, 20.73]
HSSG 1989	9/45	3/43		2.3 %	2.98 [0.89, 10.02]
IASSG 1988	175/632	174/634		56.0 %	1.01 [0.79, 1.30]
Koller 1990	5/25	3/22		1.5 %	1.55 [0.34, 7.02]
MAHST 1998	13/98	17/102		5.7 %	0.77 [0.35, 1.66]
Matthews 1976	13/52	13/48		4.3 %	0.90 [0.37, 2.19]
Popa 1989	7/55	8/51		2.9 %	0.79 [0.26, 2.33]
Rudolf 2002	4/70	3/36		1.3 %	0.66 [0.13, 3.29]
SSSG 1987	29/183	23/190		9.9 %	1.36 [0.76, 2.45]
Strand 1984	13/52	14/50		4.4 %	0.86 [0.36, 2.06]
Total (95% CI)	1401	1365		100.0 %	1.01 [0.84, 1.22]

Analysis 1.3. Comparison 1 Haemodilution, all types, versus control, Outcome 3 Dead or dependent/institutionalised at 3-6 months.

Review: Haemodilution for acute ischaemic stroke

Comparison: 1 Haemodilution, all types, versus control

Outcome: 3 Dead or dependent/institutionalised at 3-6 months



Risques des perfusions d'albumine

- Effet anticoagulant par inhibition plaquettaire
- Contamination par les métaux lourds, notamment l'aluminium
- Diminution de la contractilité myocardique
- Effet immunosuppresseur
- Augmentation de la mortalité chez les traumatisés crâniens
- Un cas de transmission du VIH et de *l'Haemophilus influenzae*
- Allergie

Conclusion

- Chez le malade cirrhotique : l'albumine IV est indiquée pour compenser une paracentèse ou traiter une infection du liquide d'ascite. Elle diminue la mortalité et la morbidité.

Conclusion

- Chez le malade cirrhotique : l'albumine IV est indiquée pour compenser une paracentèse ou traiter une infection du liquide d'ascite. Elle diminue la mortalité et la morbidité.
- Chez le malade agressé avec hypoalbuminémie, l'albumine IV améliore la tolérance de la nutrition entérale (1 essai).

Conclusion

- Chez le malade cirrhotique : l'albumine IV est indiquée pour compenser une paracentèse ou traiter une infection du liquide d'ascite. Elle diminue la mortalité et la morbidité.
- Chez le malade agressé avec hypoalbuminémie, l'albumine IV améliore la tolérance de la nutrition entérale (1 essai).
- En situation post aiguë et chez le patient avec AVC, les essais thérapeutiques sont négatifs.

Conclusion

- Chez le malade cirrhotique : l'albumine IV est indiquée pour compenser une paracentèse ou traiter une infection du liquide d'ascite. Elle diminue la mortalité et la morbidité.
- Chez le malade agressé avec hypoalbuminémie, l'albumine IV améliore la tolérance de la nutrition entérale (1 essai).
- En situation post aiguë et chez le patient avec AVC, les essais thérapeutiques sont négatifs.
- Dans le syndrome néphrotique, le bénéfice est modeste.

Merci de votre attention

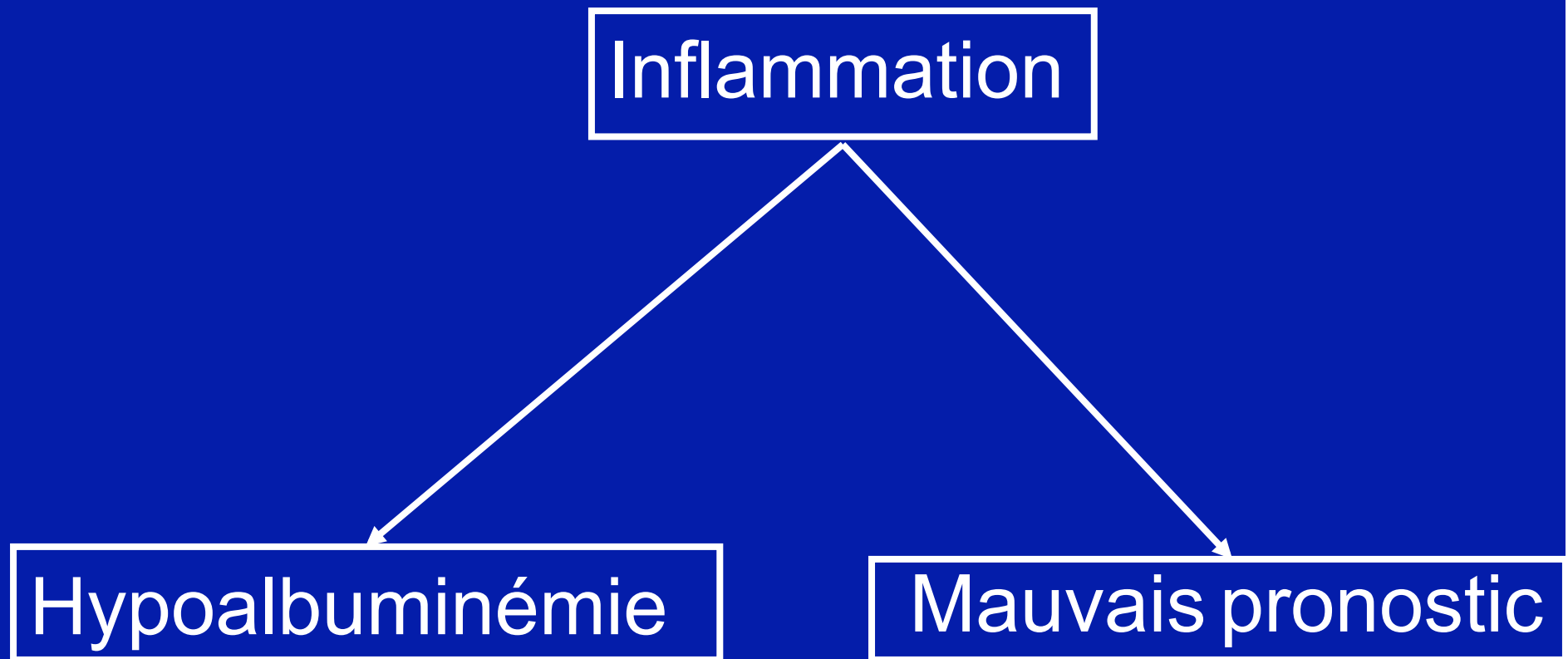
Signification et conséquences de l'hypoalbuminémie en situation chronique

Hypoalbuminémie

```
graph TD; A[Hypoalbuminémie] --> B[Mauvais pronostic]
```

Mauvais pronostic

Signification et conséquences de l'hypoalbuminémie en situation chronique



- Une diminution de 2.5 g/L de l'albuminémie augmente le risque de décès de 24% à 56% (Goldwasser 1997).
- L'association persiste après ajustement pour les cofacteurs et la maladie pré existante, ce qui suggère un effet protecteur de l'albumine (Goldwasser 1997).

Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study*

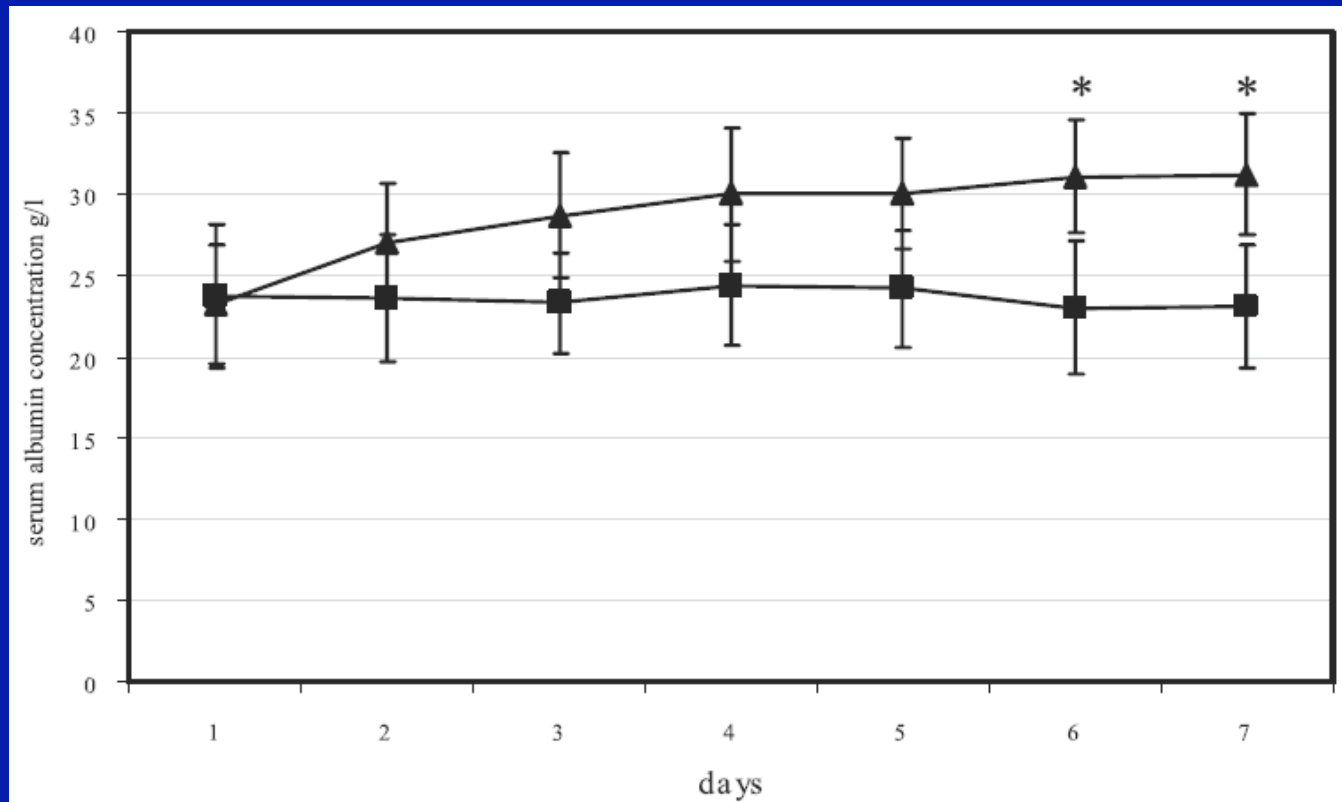


Figure 1. Serum albumin concentration (in g/L \pm SD) from day 1 to day 7. *Triangles*, albumin group; *squares*, control group. * $p < .001$.

Albuminémie et risque de mortalité

(Goldwasser, *J Clin Epidemiol* 1997)

TABLE 2. Predictors of five-year mortality in an elderly cohort^a

Factor	Relative risk	
	Men (<i>n</i> = 1486)	Women (<i>n</i> = 2630)
ALB		
<35 g/l	1.9*	3.7*
35–38 g/l	1.9*	2.5*
39–41 g/l	1.3*	1.4*
42–43 g/l	1.2	1.4*
>43 g/l (reference)	1.0	1.0
Mobility disabled	1.9*	1.7*
ADL disabled	2.6*	2.5*
No disability (reference)	1.0	1.0
Age (per 5-year increment)	1.3*	1.3*

Abbreviations: ALB = serum albumin concentration; ADL = activities of daily living.

^aAdapted from [9]. Covariates of Cox models are specified in the text.

**p* < 0.05.