Ann Fr Anesth Réanim 1996;15:411–413
© Elsevier, Paris

Utilisation des solutions d'albumine humaine en anesthésie-réanimation chirurgicale de l'adulte

Texte court

Les solutions d'albumine humaine sont encore prescrites comme solutés de remplissage. Elles restent des produits de référence, mais sont concurrencées très largement par d'autres solutés, dont le coût est très nettement inférieur. Il apparaît donc que leurs indications respectives doivent être réévaluées. Une deuxième indication de prescription des solutions d'albumine est le maintien de la pression colloïdo-osmotique, ou oncotique, évitant les phénomènes pathologiques secondaires à un déséquilibre des échanges liquidiens au niveau des capillaires de différents territoires. Dans cette situation, une détermination des seuils justifiant une action thérapeutique est donc souhaitable compte tenu du coût et des risques éventuels d'utilisation de ces solutions. La Société française d'anesthésie et de réanimation s'est donc portée promoteur de cette conférence de consensus, dont le jury devait répondre aux cinq questions suivantes visant à définir les indications d'utilisation des solutions d'albumine humaine en anesthésie-réanimation chirurgicale chez l'adulte.

QUESTION 1

Peut-on définir des valeurs seuil de pression oncotique, d'albuminémie et de protidémie en période périopératoire ?

Déterminer des valeurs seuil de pression oncotique, d'albuminémie et de protidémie relève d'une interrogation clinique et d'un souci thérapeutique principalement axés sur le risque de survenue d'un œdème pulmonaire.

L'albumine est synthétisée exclusivement par le foie. Son poids moléculaire élevé explique sa difficulté à traverser la membrane capillaire, et sa très forte concentration dans le plasma explique qu'elle joue un rôle prépondérant dans l'établissement de la pression oncotique du plasma.

Les échanges transcapillaires régis par la loi de Starling font intervenir les pressions hydrostatique et colloïdo-osmotique (PCO) plasmatique. Environ 70 % de la valeur de cette dernière est assurée par l'albumine. Toute augmentation de la pression veineuse et toute baisse de PCO tendent à augmenter le volume d'eau interstitielle. Au niveau pulmonaire, les valeurs seuil de ces deux paramètres ont été démontrées expérimentalement par Guyton. Au niveau des secteurs périphérique et splanchnique celles-ci ne sont pas définies. Au niveau cérébral les déterminations ne sont pas pertinentes en raison des propriétés physiologiques de la membrane des capillaires.

Seuls les travaux de Guyton permettent raisonnablement de fixer la valeur seuil de PCO à 12 mmHg et par commodité celle de l'albuminémie à 20 $g \cdot L^{-1}$ et celle de la protidémie à 35 $g \cdot L^{-1}$ à condition que la membrane capillaire soit intacte. La mesure de la PCO par oncométrie est recommandée pour évaluer le pouvoir colloïdo-osmotique après perfusion de colloïdes artificiels, quand l'albuminémie et la protidémie sont inférieures aux seuils fixés.

En situation d'altération de la membrane, la pression hydrostatique devient l'élément déterminant des mouvements transmembranaires. La détermination d'une valeur seuil de PCO n'est pas fondée. Néanmoins, le jury propose de respecter les valeurs seuil définies qui s'appliquent aux capillaires non lésés.

QUESTION 2

Quelles sont les indications et quelle est la place de l'albumine dans le cadre du remplissage vasculaire ?

Dans le cadre du remplissage vasculaire, il n'y a pas d'arguments privilégiant l'albumine par rapport aux autres solutés. Compte tenu de son coût, celle-ci ne peut être recommandée que lorsqu'il y a contre-indication aux autres solutés (cristalloïdes, colloïdes artificiels). Dans les urgences préhospitalières et hospitalières, les cristalloïdes sont indiqués en l'absence d'insuffisance circulatoire. En cas d'insuffisance circulatoire aiguë, les colloïdes artificiels sont plus fréquemment utilisés

en Europe bien que leur supériorité, par rapport aux cristalloïdes, ne soit pas démontrée. Dans la période opératoire il n'y a pas d'indication de l'albumine que ce soit dans le cadre d'une hémodilution intentionnelle, d'une vasoplégie induite par l'anesthésie, de la compensation des pertes non hémorragiques ou hémorragiques, ou dans la composition d'un liquide d'amorçage d'une circulation extracorporelle. Les modalités de remplissage vasculaire n'offrent pas de particularité dans la période postopératoire.

Chez la femme enceinte seuls l'albumine et les cristalloïdes sont actuellement autorisés. Il n'y a pas d'indication de l'albumine dans une hypovolémie non spécifique ou au cours d'une anesthésie locorégionale pour césarienne. L'albumine est actuellement utilisée dans la toxémie gravidique et dans la prévention du syndrome de stimulation ovarienne. Cette indication « par défaut » mériterait d'être évaluée de façon plus précise.

QUESTION 3

Quelles sont les indications et quelle est la place de l'albumine à l'exclusion du remplissage vasculaire ?

Les seules indications de l'albumine sont les pertes protidiques massives et prolongées associées à un défaut de synthèse. Cette situation, qui peut éventuellement être associée à un trouble de la perméabilité capillaire, entraîne un déséquilibre de la balance entrée-sortie d'albumine. L'apport d'albumine est alors licite pour maintenir la PCO ou l'albuminémie au-dessus des valeurs seuil définies quand le caractère durable de la situation empêche l'utilisation des colloïdes artificiels.

Brûlés

La seule justification à l'apport d'albumine durant la période initiale est la limitation du phénomène œdémateux en zone non brûlée. Cet apport ne se justifie que passé le délai de l'hyperperméabilité transitoire d'une durée de 8 heures et seulement chez les brûlés les plus graves : atteints sur plus de 30 % de la surface corporelle et/ou avec une albuminémie inférieure à 20 $g \cdot L^{-1}$ ou une protidémie inférieure à 35 $g \cdot L^{-1}$. Durant la phase secondaire de cicatrisation, l'hypoalbuminémie est le reflet d'une difficulté hépatique à compenser une exsudation cutanée majeure : la correction de l'hypoalbuminémie ne s'impose qu'au-dessous d'une concentration de 20 $g \cdot L^{-1}$.

Chirurgie hépatique

Au cours de la chirurgie hépatique sur foie sain, les indications de l'albumine ne persistent que dans des situations extrêmes avec défaut de synthèse par insuffisance hépatique aiguë transitoire postopératoire observé après une résection hépatique ≥ 70 % et/ou une ischémie hépatique ≥ 1 heure).

Au cours de la chirurgie hépatique sur foie pathologique et de la chirurgie digestive chez le cirrhotique, des indications de l'albumine persistent. Ces situations se caractérisent par un défaut de synthèse en albumine associé à une hypertension portale d'intensité variable. La prescription d'albumine est indiscutable en cas de déséquilibre persistant entre les pertes par l'ascite et la synthèse hépatique. La place respective de l'albumine et des colloïdes artificiels pour le traitement de ces déséquilibres transitoires ou pour leur prévention n'est pas établie.

Réanimation postopératoire

En cas de sepsis grave, ou d'autres phénomènes pathologiques, associés à des troubles de la perméabilité capillaire, il n'y a pas d'indication à l'utilisation d'albumine, sauf en situation de déséquilibre persistant entre les pertes et la synthèse d'albumine, aboutissant à des concentrations plasmatiques inférieures aux valeurs seuil définies.

Fonction de transport

La fonction de transport (hormones, oligoéléments, médicaments) et donc d'épuration (radicaux libres oxygénés, médiateurs de l'inflammation) est une fonction essentielle de l'albumine. La répercussion d'une hypoalbuminémie profonde sur le maintien de cette fonction est mal connue. Des dysrégulations sont observées à partir de valeurs inférieures au seuil de 20 $g \cdot L^{-1}$.

QUESTION 4

À quelle concentration l'albumine doit-elle être prescrite ?

Deux solutions d'albumine sont disponibles : l'une concentrée à 20 %, hyperoncotique et l'autre diluée à 4 % légèrement hypo-oncotique par rapport au plasma. Toutes deux sont iso-osmolaires par rapport au plasma. Ainsi pour une même quantité d'albumine, la solution à 4 % apporte cinq fois plus de chlorure de sodium et d'eau. Le coût, élevé, était identique pour les deux solutions jusqu'en 1994. Actuellement le statut de médicament de l'albumine la fait entrer parmi les médicaments dont le prix est négociable avec les établissements hospitaliers.

En conséquence le choix de la concentration à utiliser repose avant tout sur la recherche de la meilleure adéquation possible entre les objectifs de la perfusion

d'albumine (remplissage vasculaire, augmentation de l'albuminémie ou les deux associés), et les particularités de la solution (caractère hyperoncotique ou légèrement hypo-oncotique, valeur de l'apport sodé rapporté au gramme d'albumine).

Aucune étude ne permet de mettre en évidence une différence d'efficacité en termes d'expansion volémique entre les solutions à 4 et à 20 %, mais ces études ont été réalisées lors de situations d'hypovolémie modérée. L'utilisation de solutions concentrées hyperoncotiques pour assurer un remplissage vasculaire dépend en fait de la possibilité de mobiliser de l'eau à partir du secteur extracellulaire. L'utilisation de la solution à 4 % est donc jugée préférable dans cette indication. Seule une hyperinflation hydrique et éventuellement une hyponatrémie sévère feront préférer l'albumine à 20 %.

Il n'existe aucune étude permettant de justifier l'emploi de concentrations particulières, si l'albumine est prescrite pour ses propriétés spécifiques colloïdo-osmotiques et pour ses capacités de fixation et de transport. Le seul facteur discriminant fondamental est représenté par l'apport hydrosodé des solutions. La solution à 20 % peut donc être préconisée dans ces indications. À efficacité égale et coût identique ou voisin, elle permet en effet de dissocier les apports d'albumine de ceux de chlorure de sodium et d'eau.

QUESTION 5

Quels sont les risques, à court et à long terme, liés à l'administration de l'albumine ?

Les risques liés à l'administration de l'albumine, à court ou à long terme, apparaissent extrêmement réduits.

Les risques immédiats peuvent être des accidents anaphylactiques, des incidents à type de réactions anaphylactoïdes ou de type frissons-hyperthermie. L'incidence des réactions anaphylactoïdes est faible (0,099 % des patients recevant de l'albumine) et à rapprocher de celle observée avec les autres colloïdes (0,345 % des patients recevant une gélatine et 0,058 % de ceux recevant un amidon). Les réactions frissons-hyperthermie liées à la présence d'endotoxines non décelée par les tests pyrogènes s'observent dans un contexte de perfusion massive en particulier au cours d'échanges plasmatiques, mais n'ont pas de conséquences cliniques notables.

Les risques retardés sont essentiellement les surcharges en métaux ou les risques de transmission d'agents pathogènes. Les surcharges en métaux, et tout particulièrement en aluminium, sont en voie de diminution par l'introduction de nouveaux matériaux et par l'optimisation du fractionnement, permettant de réduire les teneurs résiduelles dans le produit fini. L'hypothèse du risque de transmission d'agents pathogènes ne peut être formellement exclue, compte tenu de l'origine humaine de l'albumine. Pour le risque de transmission virale, l'ensemble des mesures de sécurité (sélection des donneurs, tests viraux sur chaque don, étapes d'élimination ou d'inactivation virale dans le procédé) explique que l'albumine n'ait jamais été impliquée dans un accident de transmission de virus pathogènes connus aujourd'hui.

En ce qui concerne les agents transmissibles non conventionnels (ATNC), et en particulier l'agent de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, le risque de transmission par l'albumine, dans les conditions normales d'utilisation, apparaît comme théorique.

L'albumine étant un dérivé d'origine humaine, le risque biologique ne peut pas être considéré comme étant égal à zéro. En conséquence, le risque résiduel, aussi minime soit-il, doit être pris en compte dans le rapport bénéfice/risque.

Ann Fr Anesth Réanim 1996;15:414–423
© Elsevier, Paris

Recommandations du jury

Utilisation des solutions d'albumine humaine en anesthésie-réanimation chirurgicale de l'adulte

Texte long

Les solutions d'albumine humaine sont encore prescrites comme solutés de remplissage. Elles restent des produits de référence, mais sont concurrencées très largement par d'autres solutés, dont le coût est très nettement inférieur. Il apparaît donc que leurs indications respectives doivent être réévaluées. Une deuxième indication de prescription des solutions d'albumine est le maintien de la pression colloïdo-osmotique (PCO) ou oncotique, évitant les phénomènes pathologiques secondaires à un déséquilibre des échanges liquidiens au niveau des capillaires de différents territoires. Dans cette situation, une détermination des seuils justifiant une action thérapeutique est donc souhaitable, compte tenu du coût et des risques éventuels d'utilisation de ces solutions. La Société française d'anesthésie et de réanimation s'est donc portée promoteur de cette conférence de consensus dont le jury devait répondre aux cinq questions suivantes visant à définir les indications d'utilisation des solutions d'albumine humaine en anesthésie-réanimation chirurgicale chez l'adulte.

QUESTION 1

Peut-on définir des valeurs seuil de pression oncotique, d'albuminémie et de protidémie en période périopératoire ?

Définir des valeurs seuil de PCO, d'albuminémie et de protidémie implique une démarche pragmatique, qui ne vise pas à rétablir à tout prix l'homéostasie chez le sujet malade. La démarche consiste au contraire à repérer *dans différentes situations cliniques*, les seuils en dessous desquels le patient court le risque d'une aggravation de son état, et tout particulièrement celui d'un œdème pulmonaire. La détermination de valeurs seuil relève d'une interrogation clinique (à partir de quelles valeurs les anomalies ont-elles une répercussion clinique ?), et d'un souci thérapeutique (quelles dispositions prendre pour ne pas atteindre ces seuils ?). L'élaboration de tels seuils nécessite la connaissance du métabolisme de l'albumine et la compréhension des phénomènes d'échanges liquidiens au niveau de la membrane capillaire.

L'albumine est une protéine dont le poids moléculaire est de 68 000 daltons. C'est la protéine dont la concentration plasmatique est la plus élevée. Elle joue un rôle central dans la genèse et le maintien de la PCO intravasculaire. Elle intervient aussi dans le transport de substances endogènes (bilirubine non conjuguée, acides gras, hormones) et exogènes (médicaments). L'albumine pourrait aussi exercer une fonction protectrice, soit comme agent d'élimination (scavenger) pour les radicaux libres par exemple, soit comme agent de cohésion de la membrane capillaire. La synthèse de l'albumine est exclusivement effectuée par le foie. Cette synthèse est régulée physiologiquement par le niveau de la PCO. La synthèse de l'albumine est stimulée en culture cellulaire par l'insuline et in vivo par les hormones corticoïdes et thyroïdiennes. Elle est diminuée lors de l'insuffisance hépatocellulaire quelle qu'en soit la cause, lors du jeûne prolongé et lors de l'agression. Dans cette dernière situation, tout se passe comme si la synthèse de l'albumine par le foie était diminuée au profit de la synthèse de certaines protéines de l'inflammation, telles que le fibrinogène, l'haptoglobine, l'alpha-1 antitrypsine, la fraction C3 du complément. Le facteur de nécrose tumorale (TNF) et l'interleukine 1 diminuent également la synthèse de l'albumine. La fabrication de 120 à 200 $mg \cdot kg^{-1} \cdot j^{-1}$ (8 à 14 $g \cdot j^{-1}$ chez un adulte de 70 kg) permet un renouvellement quotidien de 4 à 6 % du stock total de l'organisme. Le temps moyen de synthèse est de 20 minutes. Le tiers du stock de l'albumine est contenu dans le secteur vasculaire (40 à 50 $g \cdot L^{-1}$). Chaque heure, 5 % de l'albumine intravasculaire traversent le capillaire et rejoignent le canal thoracique par les lymphatiques.

Les mécanismes de dégradation de l'albumine sont moins bien connus que ceux de sa synthèse. La destruction de l'albumine se ferait par des liaisons aléatoires sur des sites de dégradation, qui restent encore pour la

plupart mal précisés. Parmi ceux-ci, l'endothélium vasculaire a un rôle prépondérant. La demi-vie de l'albumine est de 2 à 3 semaines chez le sujet sain.

Les causes d'hypoalbuminémie en pratique clinique périopératoire peuvent donc être les suivantes : défaut de synthèse par le foie. Cependant, en raison de la demi-vie longue de l'albumine, ce défaut ne s'exprime pas de façon immédiate. Cette situation se rencontre au cours de l'insuffisance hépatique aiguë et de la dénutrition ; perte d'albumine par hémorragie ou par exsudation dans les liquides transcellulaires. Cependant, la survenue d'une hypoalbuminémie suppose que les pertes soient supérieures à la synthèse ; situations au cours desquelles la membrane capillaire est perméable en raison de phénomènes inflammatoires. Bien entendu, ces différentes causes peuvent être associées. La baisse de la concentration plasmatique d'albumine résulte donc d'un bilan entrée-sortie négatif.

En résumé, l'albumine qui est fabriquée uniquement par le foie est le facteur prépondérant, mais non exclusif, de la PCO du plasma, dans la mesure où, compte tenu de sa taille, elle traverse difficilement le capillaire. Sa synthèse est ajustée à son catabolisme et sa demi-vie est longue. La baisse de sa concentration plasmatique a un effet sur la PCO et donc sur les échanges liquidiens transmembranaires.

Les échanges transcapillaires ont été appréhendés dès la fin du siècle dernier par la *loi de Starling* [Jv = Lp A (DP - Dp)] stipulant que le flux de solvant (Jv) à travers la membrane dépend de sa conductivité hydraulique (Lp), de la surface (A) disponible pour les échanges et des gradients de pression hydrostatique (DP) et osmotique (Dp) entre le capillaire et l'espace interstitiel. Le gradient de pression hydrostatique tend à faire sortir l'eau du capillaire et le gradient de PCO tend à retenir l'eau dans le capillaire. Deux éléments viennent moduler les flux régis par l'équation de Starling : le degré de perméabilité de la membrane et le débit lymphatique. La perméabilité de la membrane capillaire intacte est variable d'un organe à l'autre. Elle est appréciée par un coefficient de réflexion osmotique σ. Ce coefficient est de 1 pour le capillaire du système nerveux central (SNC), de 0 pour le sinusoïde hépatique et de 0,7 pour le capillaire pulmonaire. Le débit lymphatique total de 1 à 3 $L \cdot j^{-1}$ tend à ramener le liquide du secteur interstitiel vers le secteur intravasculaire.

La PCO du plasma dépend de la concentration en macromolécules selon la loi de van't Hoff. Cette relation n'est pas linéaire, du fait d'interactions moléculaires et surtout d'interactions entre les protéines plasmatiques et les ions, plus connues sous le nom de phénomène de Gibbs Donnan. Cette participation des ions explique la différence entre la PCO mesurée et la PCO calculée. La PCO (p) est liée à la concentration protéique (c) du plasma par une relation polynomiale d'ordre 3 [$P = 2{,}1\ c + 0{,}16\ c^2 + 0{,}009\ c^3$]. La PCO chez l'homme en décubitus dorsal est de 21 ± 2 mmHg selon des fluctuations liées à l'âge, au pH, et à la pression artérielle. La PCO de l'albumine représente 65 à 75 % de la PCO du plasma en physiologie.

La réduction du pouvoir colloïdo-osmotique du plasma modifie l'équilibre de part et d'autre de la membrane capillaire. Cette modification peut entraîner des manifestations délétères, dont l'expression clinique redoutée est la perturbation des échanges gazeux pulmonaires par accumulation d'eau interstitielle.

L'augmentation de la pression veineuse et/ou la baisse de la PCO intravasculaire tendent à augmenter le flux d'eau vers le tissu et à augmenter le volume interstitiel. Au niveau pulmonaire, les possibilités considérables d'augmentation du débit lymphatique, et le fait, qu'à l'état basal, la PCO interstitielle est plus élevée que dans le reste de l'organisme représentent des facteurs protecteurs limitant l'accumulation d'eau interstitielle. Néanmoins, les répercussions sont différentes, selon que la membrane est intacte ou altérée.

Lorsque la membrane capillaire est intacte, le risque de survenue d'œdème interstitiel dépend du coefficient de réflexion et des valeurs seuil de pression veineuse capillaire et de la PCO. Ces valeurs conditionnent la survenue des manifestations cliniques et l'abord thérapeutique. Les données relevées dans la littérature sont pauvres. Seuls les travaux de Guyton effectués chez l'animal permettent d'appréhender ce qui se passe au niveau pulmonaire. Lorsque la PCO est normale, l'eau s'accumule dans l'interstitium au-delà d'une valeur seuil de pression auriculaire gauche estimée à 23 mmHg, valeur rarement atteinte lors de la phase périopératoire, s'il n'existe pas de régurgitation mitrale massive ou d'altération majeure de la fonction ou de la compliance du ventricule gauche. La réduction expérimentale de la PCO de 50 % abaisse ce seuil à une valeur de 11 mmHg. Ainsi, la réduction de 50 % du pouvoir colloïdo-osmotique associée à une élévation de la pression auriculaire gauche au-dessus de 11 mmHg accroît le risque d'accumulation d'eau interstitielle. Durant la phase périopératoire, marquée dans la majorité des cas par l'absence de variations conséquentes et durables de la pression capillaire pulmonaire (PCP), le franchissement modéré et transitoire de ce seuil ne semble pas entraîner de répercussions péjoratives. Cependant, dans certaines conditions (clampages vasculaires et phase de réveil chez un patient ayant une cardiopathie sous-jacente) des variations plus durables ou importantes sont susceptibles de se produire. Le jury souligne que ce type de situation est associé à une marge de manœuvre réduite. Il recommande alors de choisir une stratégie de

remplissage qui maintiendra la PCO au-dessus de ce seuil et de se donner les moyens d'un monitorage hémodynamique adéquat.

Aucune donnée n'est disponible dans la littérature en ce qui concerne la détermination d'une valeur seuil au niveau cérébral. En effet, les propriétés physiques de la membrane font que le passage d'eau est indépendant de la PCO. La définition d'une valeur seuil n'a pas de pertinence dans ce contexte. Au niveau périphérique, l'accumulation d'eau interstitielle, se reflétant par des œdèmes (syndrome néphrotique), est proportionnelle à la baisse de la PCO. En raison de l'absence démontrée de conséquences vitales, le jury considère que la définition d'une valeur seuil n'est pas pertinente. De même, dans le secteur splanchnique, aucune étude de la littérature ne permet de définir une valeur seuil. Il n'y a pas d'arguments pour mettre en évidence un effet clinique délétère d'une baisse isolée de la PCO si la pression portale est normale.

Au total, seules les données, émanant d'études réalisées au niveau pulmonaire, permettent de définir les valeurs seuil de PCO et par transposition celles d'albuminémie et de protidémie. Elles permettent raisonnablement de situer *le seuil de PCO à 12 mmHg* (ce qui représente 50 % de la valeur physiologique) et par commodité *le seuil* d'albuminémie à 20 $g \cdot L^{-1}$ et celui de la *protidémie à 35* $g \cdot L^{-1}$. Ces données brutes doivent être tempérées en fonction des situations cliniques. La détermination biologique d'une valeur d'albuminémie supérieure à 20 $g \cdot L^{-1}$ ou de protidémie supérieure à 35 $g \cdot L^{-1}$ (même en présence d'une albuminémie basse) permet d'affirmer que le pouvoir colloïdo-osmotique est assuré. À l'inverse en cas d'hypoalbuminémie < 20 $g \cdot L^{-1}$ et de protidémie < 35 $g \cdot L^{-1}$, le recours à la mesure de la PCO devient nécessaire si le malade a reçu des colloïdes artificiels. Seule cette mesure permet de quantifier le pouvoir colloïdo-osmotique du plasma. Le jury suggère qu'une évaluation de l'impact de la mesure de la PCO sur les options thérapeutiques soit réalisée.

Cette approche est totalement modifiée en cas d'altération de la membrane capillaire, situation fréquemment observée dans la phase périopératoire. Sous l'effet d'agressions diverses (sepsis, ischémie-reperfusion), de nombreux médiateurs (histamine, bradykinine, leucotriène B4, leucotriène C4, facteur activateur plaquettaire, radicaux libres, endotoxine, TNF, fractions du complément) sont libérés. Ils agissent directement sur l'endothélium ou par l'intermédiaire des cellules de l'inflammation et provoquent une augmentation de perméabilité membranaire. La réduction du coefficient de réflexion qui peut devenir nul par agression du cytosquelette réduit considérablement le rôle du gradient de PCO. La pression hydrostatique devient alors l'élément déterminant des mouvements transmembranaires. Dans ces conditions, la détermination d'une valeur seuil de PCO ou d'albuminémie ou de protidémie n'est plus fondée. Néanmoins, dans la mesure où peuvent persister des territoires capillaires sains, le jury propose de respecter les valeurs seuil déterminées précédemment.

QUESTION 2

Quelles sont les indications et quelle est la place de l'albumine dans le cadre du remplissage vasculaire ?

Dans une situation de remplissage vasculaire, où la perméabilité de la membrane capillaire est a priori normale, il n'y a pas d'arguments cliniques privilégiant l'albumine par rapport aux autres colloïdes artificiels, ou aux cristalloïdes. Lorsque la spoliation approche la valeur d'une masse sanguine, le risque est de voir apparaître des troubles de la coagulation, qui ne sont pas non plus une indication de l'albumine. Dans ces conditions, et compte tenu de son coût, l'albumine ne peut être recommandée qu'en cas de contre-indication des autres solutés de remplissage.

Les situations au cours desquelles il est indiqué d'effectuer simultanément une correction du niveau de la PCO ou de l'albuminémie et un remplissage vasculaire seront envisagées dans la réponse à la question numéro 3. Il en est de même des situations cliniques au cours desquelles il existe un trouble de la perméabilité capillaire.

Urgences préhospitalières et hospitalières

En l'absence d'insuffisance circulatoire aiguë, les cristalloïdes seuls sont indiqués. En cas d'insuffisance circulatoire aiguë, il n'y a pas d'argument définitif permettant de trancher entre cristalloïdes et colloïdes. Du fait de leur pouvoir d'expansion volémique permettant une meilleure efficacité avec un volume réduit, les colloïdes artificiels les plus utilisés en Europe sont les hydroxyéthylamidons (HEA), qui se développent aux dépens des gélatines fluides modifiées. Il n'existe pas d'argument justifiant l'utilisation d'albumine dans cette indication en dehors de contre-indications des colloïdes artificiels : allergie connue, hypovolémie sévère de la femme enceinte (le choix de l'albumine ne doit pas retarder la mise en route du remplissage).

Il n'existe pas dans la littérature de données concernant spécifiquement le remplissage vasculaire préhospitalier par l'albumine. De plus, les obligations légales de pharmacovigilance et de traçabilité, ainsi que le conditionnement en verre, sont des obstacles supplémentaires à l'utilisation de l'albumine dans cette situation.

Période opératoire

Si une *hémodilution intentionnelle préopératoire* est réalisée, il n'y a pas d'argument dans la littérature pour préférer l'albumine à 4 % aux colloïdes artificiels comme substitut de compensation à la soustraction sanguine en termes de tolérance clinique, d'effets hémodynamiques et d'incidence de troubles de l'hémostase, à condition que la posologie des colloïdes artificiels soit respectée. Un effet rhéologique bénéfique de l'albumine à 4 % et des dextrans 40 a été observé dans une étude comparant l'albumine et différents colloïdes artificiels : ces deux produits diminuent les viscosités sanguines et l'agrégation érythrocytaire, mais l'intérêt clinique de cette constatation n'est pas démontré.

L'anesthésie peut elle-même induire une vasodilatation, qui porte le plus souvent sur le secteur veinulaire. Il n'y a pas d'indication de l'albumine dans le contrôle de cette situation, qui est habituellement traitée par des cristalloïdes éventuellement associés à des sympathomimétiques.

Pendant l'acte opératoire, la compensation des pertes non hémorragiques est faite par des cristalloïdes. Les colloïdes artificiels ne sont indiqués que dans la situation où la perfusion rapide de cristalloïdes ne permet pas d'obtenir et/ou de maintenir un état hémodynamique satisfaisant. La compensation des pertes sanguines pendant l'acte opératoire se fait selon les règles habituelles des bonnes pratiques cliniques visant à maintenir la volémie et le transport d'oxygène. Le niveau d'hémoglobine souhaitable a été défini lors d'une précédente conférence de consensus. Ces règles sont éventuellement complétées par des mesures spécifiques visant à corriger ou à prévenir les troubles de l'hémostase. Une fois l'hémorragie contrôlée, la compensation volémique, si elle est nécessaire, se fait soit par des cristalloïdes soit par des colloïdes artificiels. Ce choix dépend du degré d'insuffisance circulatoire résiduelle et de la valeur de la PCO estimée, calculée ou mesurée.

Les études comparant l'efficacité de l'albumine et des colloïdes artificiels comme liquide d'amorçage de la circulation extracorporelle (CEC) ne montrent pas de supériorité de l'albumine. L'utilisation exclusive des cristalloïdes peut être suivie d'une accumulation de liquide interstitiel, pulmonaire notamment, dont l'impact clinique est mal connu.

Période postopératoire

Les modalités de remplissage vasculaire n'offrent pas de particularité au cours de la période postopératoire précoce (3 premiers jours) non compliquée. Huit études méthodologiquement bien conduites ont été effectuées depuis 1983 dans les suites d'une chirurgie sous CEC. Elles n'ont pas montré de supériorité de l'albumine par rapport aux colloïdes artificiels.

Quand survient une complication infectieuse dans les suites opératoires, il est parfois indiqué d'effectuer un remplissage vasculaire pour corriger les anomalies hémodynamiques. Les études méthodologiquement correctes effectuées dans ce contexte montrent qu'il n'y a aucun argument pour préférer l'albumine.

Femme enceinte

La femme enceinte pose des problèmes particuliers pour au moins trois raisons : redistribution de l'eau et du sodium entre les différents secteurs ; grande sensibilité du fœtus à l'hypovolémie ; risques d'atteintes particulières. L'utilisation de colloïdes artificiels est contre-indiquée en raison de la survenue d'accidents anaphylactiques graves rapportés après l'administration de gélatines ou de dextrans. Cette contre-indication a été étendue aux hydroxyéthylamidons, bien que le risque réel ne soit pas connu. Il mériterait d'être évalué, d'autant que ces produits sont utilisés chez la femme enceinte dans d'autres pays. Le choix d'un produit de remplissage au cours de la grossesse ne peut donc actuellement se faire qu'entre cristalloïdes et albumine.

Dans le cas d'une hypovolémie non spécifique les cristalloïdes sont utilisés en première intention. Néanmoins, l'absence rapide de correction de l'état hémodynamique nécessite le recours à un colloïde, du fait du risque fœtal. Dans l'état actuel des connaissances et de la législation, seule l'albumine est disponible. Le traitement d'une hémorragie n'a pas de spécificité particulière dans ce contexte.

Au cours d'une anesthésie locorégionale pour césarienne, la vasoplégie impose un remplissage préalable et rapide (15 $mL \cdot kg^{-1}$) par des cristalloïdes, éventuellement associés à des vasopresseurs. Les études comparant albumine et cristalloïdes indiquent que les cristalloïdes sont tout aussi efficaces, à condition de perfuser des volumes plus importants, en raison de leur plus faible pouvoir d'expansion volémique.

La toxémie gravidique est caractérisée par une diminution du volume plasmatique et de l'albuminémie, qui serait expliquée par des modifications de la perméabilité capillaire responsables d'une inflation du secteur interstitiel. Cette situation a fait l'objet de peu d'études permettant d'évaluer de façon satisfaisante la place respective des vasodilatateurs et du remplissage vasculaire. Dans le cas où le remplissage vasculaire est utilisé, l'albumine est conseillée, sans qu'il existe une évaluation des autres solutés.

Le syndrome de stimulation ovarienne est une complication grave de l'induction d'ovulation en vue d'une fécondation in vitro. Elle est responsable de troubles de

la perméabilité capillaire. Il s'y associe une hypovolémie, une oligurie et une anasarque plus ou moins sévère. Des études non comparatives aboutissent à préconiser l'albumine comme traitement préventif. Une étude prospective randomisée a comparé 500 mL d'albumine à 5 % et 500 mL de sérum physiologique. Elle a conclu à une meilleure prévention du syndrome dans le groupe albumine. L'efficacité d'autres solutés mériterait d'être évaluée.

QUESTION 3

Quelles sont les indications et quelle est la place de l'albumine à l'exclusion du remplissage vasculaire ?

Les seules indications de prescription d'albumine qui persistent à l'heure actuelle sont les pertes protidiques massives et prolongées, associées à un défaut de synthèse transitoire ou définitif. Cette situation qui peut éventuellement être associée à un trouble de la perméabilité capillaire entraîne un déséquilibre de la balance entrée-sortie d'albumine. Le problème est alors celui d'une hypoalbuminémie majeure avec ses conséquences sur la PCO et sur le transport des substances exogènes et endogènes. Le jury considère que la réponse à cette question comprend les situations cliniques suivantes : les brûlés, la chirurgie hépatique en particulier chez le cirrhotique, les œdèmes pulmonaires non cardiogéniques, le choc septique et le syndrome inflammatoire systémique (SIS), les péritonites graves et la pancréatite nécrosante. Une mention particulière sera consacrée à la fonction de transport de l'albumine.

Brûlés

Il est nécessaire de bien séparer dans l'évolution des brûlés : une période initiale (48 heures) marquée par une hypovolémie qu'il faut corriger ou prévenir ; une période secondaire marquée par une fuite protidique cutanée majeure qui ne cessera qu'après cicatrisation (cette phase dure de 2 semaines à plusieurs mois).

Période initiale

Le jury constate le manque d'études prospectives randomisées permettant de définir valablement la stratégie d'utilisation de l'albumine en phase précoce et considère que ce type d'études est souhaitable. Néanmoins, l'examen de la physiopathologie permet de proposer le schéma thérapeutique suivant. On doit envisager trois territoires capillaires de comportement différent : la zone brûlée est le siège d'une hyperperméabilité immédiate et intense concernant tous les solutés de remplissage. L'abaissement de la pression interstitielle dans le territoire brûlé augmente le pouvoir d'attraction sur les liquides intravasculaires et les liquides interstitiels des zones saines voisines. La séquestration du sodium au niveau de l'escarre est majeure. La restauration du stock sodé extracellulaire est impérative ; les tissus mous non brûlés sont le siège d'une hyperperméabilité transitoire (6 à 8 heures). Par la suite, l'œdème qui s'y développe est lié à l'hypoprotidémie et à sa conséquence sur la PCO ; le capillaire pulmonaire est une zone protégée. On n'y observe pas d'œdème en dehors des cas fréquents d'inhalation de fumée, où une atteinte de la membrane alvéolocapillaire est constatée.

La priorité sera donnée pendant cette période au maintien de l'état hémodynamique, jugé sur la diurèse et sur les pressions de remplissage et à la correction de l'hémoconcentration, jugée sur l'hématocrite. Hormis les cas rares de malades en détresse circulatoire où les colloïdes sont plus rapidement efficaces, seuls des cristalloïdes devraient être utilisés durant les 8 premières heures où l'hyperperméabilité est générale. Il n'y a donc pas d'indication de l'albumine lors de cette phase.

Après les 8 premières heures, on peut s'attacher à limiter le phénomène œdémateux en restituant une PCO efficace par l'association de colloïdes aux cristalloïdes. Les indications d'administration de ces colloïdes dépendront alors de : l'albuminémie en cas d'emploi de cristalloïdes. L'objectif thérapeutique est de maintenir celle-ci au-dessus du seuil de 20 $g \cdot L^{-1}$; la mesure de PCO en cas d'utilisation de colloïdes artificiels, qui permettrait de savoir si le seuil de 50 % précédemment évoqué est atteint quelle que soit l'albuminémie observée.

En pratique, un brûlé de moins de 30 % ne justifie que rarement l'administration de colloïdes et jamais d'albumine. L'administration de colloïdes à des brûlés de plus de 50 % a fait l'objet d'un consensus américain récent. L'utilisation de colloïdes artificiels se heurte à la limitation d'emploi de grande quantité de ces produits (amidons), à leur effet sur l'hémostase (amidons, dextrans), ou à leur action sur la viscosité (gélatines). L'albumine ne présente aucun de ces inconvénients.

Période secondaire

Cette période est une phase de survie d'un patient sans revêtement cutané. Les pertes protidiques sont importantes au niveau des brûlures, comme au niveau des prises de greffes. La synthèse hépatique est déviée vers la production de protéines de l'inflammation et les besoins nutritionnels sont considérables. L'intensité de l'hypo-albuminémie est un reflet de la gravité du tableau clinique ; sa correction n'a pas d'influence sur le pronostic. Bien qu'une étude randomisée récente

effectuée chez des enfants brûlés sur plus de 20 % ait montré que le maintien d'une albuminémie au-dessus de 15 $g \cdot L^{-1}$ ne s'est traduit par aucune augmentation de la mortalité, de la durée de séjour ou de la morbidité (durée de l'antibiothérapie et de la ventilation artificielle) par rapport à un groupe d'enfants de gravité comparable, dont l'albuminémie était maintenue au-dessus de 25 $g \cdot L^{-1}$, le jury considère que le seuil de 50 % des valeurs physiologiques, soit 20 $g \cdot L^{-1}$, doit être appliqué.

Chirurgie hépatique

Cette situation mérite d'être individualisée pour trois raisons : l'albumine est exclusivement synthétisée par le foie ; la formation d'ascite dans le territoire splanchnique et à la surface du foie, induite par l'hypertension portale et l'insuffisance hépatique, réalise une fuite protidique, donc d'albumine, parfois massive et mesurable. Cette fuite est aggravée par la baisse de la PCO. L'indication d'une compensation en albumine doit venir de valeurs seuil, fonctions de trois paramètres : la persistance de la fuite, le défaut de synthèse et le niveau de pression portale ; le risque potentiel de défaut de synthèse des facteurs de l'hémostase en cas d'insuffisance hépatique peut modifier les modalités du remplissage vasculaire.

Deux situations sont retenues : la chirurgie sur foie sain et celle sur foie pathologique (cirrhose, fibrose, stéatose supérieure ou égale à 30 %, insuffisance hépatocellulaire aiguë).

Foie sain

Il implique des fonctions normales de synthèse d'albumine et de facteurs de l'hémostase.

Pendant la période peropératoire il n'y a aucune indication de l'albumine pour les résections hépatiques mineures, et pour les résections hépatiques majeures (définies comme l'exérèse de trois segments ou plus du foie) pouvant atteindre 70 % du volume hépatique. Devant une hémorragie, risque inhérent à cette chirurgie, aucun bénéfice n'est rapporté par l'utilisation de l'albumine par rapport aux solutions de colloïdes artificiels (amidons), l'indication du plasma frais et des concentrés érythrocytaires s'imposant rapidement. En effet, dans ces cas, la priorité n'est pas la PCO lors de la phase de saignement actif, mais le maintien d'un transport d'oxygène et d'un débit cardiaque suffisants. Cette attitude est conforme à la stratégie générale du remplissage vasculaire au bloc opératoire. En revanche, les résections hépatiques ≥ 70 % et/ou associées à une ischémie longue (≥ 1 heure) exposent à un risque hémorragique par défaut de synthèse des facteurs de l'hémostase, qu'il faut traiter ou prévenir par la prescription de plasma en fonction des données biologiques. La place respective de l'albumine et des solutions d'hydroxyéthylamidons n'est pas définie dans ces cas, ni pour le remplissage requis au cours des clampages vasculaires. Il n'y a aucun argument pour privilégier de principe l'utilisation d'albumine dans ces circonstances.

Pendant la période postopératoire il n'y a aucune indication de l'albumine en dehors de la survenue d'une fuite d'ascite riche en protides, associée à un défaut de synthèse par insuffisance hépatique. Cette situation est rare sur foie sain et la littérature ne définit aucun seuil. L'évolution clinique et biologique (insuffisance hépatique transitoire rapidement résolutive ou sévère stable) devrait en définir aisément les indications, en se référant aux valeurs indiquées précédemment.

Foie pathologique

La chirurgie hépatique sur foie pathologique rassemble le traitement chirurgical de l'hypertension portale, les résections hépatiques sur cirrhose, la transplantation hépatique et nous en rapprochons la chirurgie digestive chez le cirrhotique.

Période opératoire. Il faut distinguer les problèmes soulevés par le remplissage vasculaire de ceux posés par l'ascite et par l'hypoprotidémie dans le cadre d'une hépatopathie chronique, donc le maintien de la PCO.

L'évacuation peropératoire d'une ascite de grande abondance (≥ 3 L) chez un patient ayant une hypoalbuminémie (≤ 20 $g \cdot L^{-1}$) est une indication à la prescription d'albumine si l'insuffisance hépatique (pré-existante ou prévisible du fait de la résection hépatique) implique un défaut de synthèse prolongé. Le seuil de 20 $g \cdot L^{-1}$ reste valable empiriquement même en cas d'hypertension portale bien que les conséquences sur le territoire splanchnique puissent être différentes. Le seuil serait plus élevé si on tenait compte des effets de la loi de Starling. La compensation d'une ascite, en dehors d'une hypoalbuminémie sévère ou d'un risque potentiel d'insuffisance hépatique, engendré par le geste opératoire, est réalisée par l'administration de colloïdes artificiels.

Le remplissage vasculaire rapide pour hémorragie doit prendre en compte les troubles de l'hémostase, préexistants ou potentiels à court terme, induits par l'hépatopathie. L'utilisation d'albumine ne se justifie pas par rapport aux amidons, car l'utilisation de plasma frais sera indiquée plus ou moins rapidement, en fonction des données biologiques et des caractéristiques du saignement chirurgical.

En dehors d'une hémorragie, au cours d'une résection hépatique majeure sur foie pathologique ou d'une transplantation hépatique, le choix des produits de remplissage vasculaire reste controversé. Le défaut de synthèse en albumine, pré-existant ou prévisible

pendant plusieurs jours, amène à préférer l'albumine par rapport aux colloïdes artificiels. L'administration de plasma frais, en cas d'anomalies majeures des facteurs de coagulation, devra être prise en considération du fait des apports d'albumine qu'elle représente. L'absence d'insuffisance hépatique et/ou la qualité du greffon peuvent modifier cette stratégie générale.

Le problème particulier du patient cirrhotique transplanté, ayant une hyponatrémie sévère (≤ 120 mmol·L^{-1}), qui nécessite un remplissage vasculaire et un effet colloïdo-osmotique, est une indication à l'utilisation d'albumine à 20 % pour prévenir les accidents neurologiques à type de myélinolyse centropontique.

Période postopératoire. Pour la période postopératoire, les arguments objectifs sont tirés d'études consacrées au traitement médical de l'ascite compliquant l'hypertension portale du cirrhotique. Dans la majorité des études, l'albumine semble constituer le meilleur produit de substitution pour la compensation de la perte protidique due à la fuite d'ascite. Dans ces études, l'albumine donne de meilleurs résultats que les cristalloïdes, le dextran ou les gélatines, mais la place respective de l'albumine et des solutions d'amidon n'est pas définie. Cependant, la chirurgie peut aggraver cette situation par les ruptures lymphatiques dans les zones de dissection, par l'induction ou l'aggravation d'une insuffisance hépatique du fait de la résection hépatique partielle, par l'agression péritonéale modifiant la réabsorption de l'ascite. Les propositions du jury seront donc fondées sur l'extrapolation à la période postopératoire de ces données et les travaux chirurgicaux rétrospectifs publiés.

L'indication postopératoire de l'albumine ne peut venir que d'une fuite importante d'ascite et d'un défaut persistant de synthèse de l'albumine. Une fuite ≥ 2 L·j^{-1} pendant plus de 2 jours et une hypoalbuminémie persistante ≤ 20 g·L^{-1} semblent des valeurs seuil indiscutables. Le déséquilibre entre les pertes et les possibilités de synthèse sera compensé par l'albumine afin de maintenir la valeur seuil. Dans le cas où la synthèse hépatique d'albumine est suffisante (évolution clinique et biologique favorable après résection hépatique, rapide et bonne fonction du greffon en transplantation hépatique), la fuite d'ascite sera compensée par un colloïde artificiel puisque le seul objectif est de maintenir la PCO seuil. Le jury propose de valider cette attitude empirique par la réalisation d'une étude prospective randomisée, comparant l'utilisation de l'albumine à celle des amidons.

Réanimation postopératoire

En situation de réanimation postopératoire, en cas de sepsis grave, d'œdème pulmonaire non cardiogénique ou de SIS il existe des troubles de la perméabilité capillaire entraînant de facto une diminution de l'albuminémie du fait de son passage dans le secteur interstitiel. Les études randomisées consacrées à l'intérêt éventuel de la perfusion d'albumine pour augmenter la concentration plasmatique n'ont pas mis en évidence de réduction de la durée de séjour, de celle de la ventilation, ni de la mortalité. Il n'y a donc aucun argument pour recommander l'utilisation d'albumine dans ce contexte. Toutefois le jury considère que le maintien d'une PCO au moins égale à 12 mmHg est également un objectif thérapeutique dans ces situations. En cas de pancréatite nécrosante, le problème de la suppléance en albumine peut se poser rapidement, compte tenu de l'importance des pertes en protides et de la limite à l'utilisation des colloïdes artificiels en grande quantité et de façon durable.

Transport des substances endogènes ou exogènes

L'albumine est une protéine de transport non spécifique, au même titre que l'alpha-1-glycoprotéine acide et les lipoprotéines. Elle se lie préférentiellement aux substances acides faibles. Lorsque le ligand est presque totalement retenu par l'albumine, qui sert alors de forme de stockage, on parle de liaison à caractère restrictif ; lorsque l'albumine sert de vecteur au ligand et lui permet ainsi d'atteindre sa cible cellulaire, on parle de liaison permissive. Le type de liaison influe : sur la distribution et l'élimination du ligand ; lorsque la liaison est restrictive son volume de distribution ne peut dépasser celui de l'albumine et son élimination est faible ; lorsque la liaison est permissive, son volume de distribution est supérieur à celui de l'albumine et sa clairance indépendante de la liaison ; sur l'action pharmacologique du ligand ; lors d'une liaison restrictive, l'effet pharmacologique dépend de la concentration plasmatique de la fraction libre. La diminution de l'albuminémie augmente cette forme libre en augmentant ainsi potentiellement la toxicité. Lors d'une liaison permissive, la dissociation est facilitée au site d'action et est moins influencée par l'albuminémie ; cependant, la réduction de la liaison en augmentant le volume de distribution de la drogue peut en diminuer la concentration au site d'action et minimiser l'effet pharmacodynamique.

Aucun effet clinique d'une éventuelle diminution des transports hormonaux, thyroïdiens et stéroïdiens n'a été notifié en pratique. L'albumine est un transporteur du cuivre et du zinc, les conséquences cliniques de sa diminution sont inconnues pour le cuivre. Pour le zinc, il est difficile de lier signes de carence et hypoalbuminémie. L'impact des modifications de l'albuminémie sur le transport et sur le métabolisme de certains médicaments doit être pris en considération par des adaptations

posologiques. La fixation d'oxydants cellulaires et de médiateurs de l'inflammation, qui vaut à l'albumine sa réputation d'agent d'élimination, survient à des concentrations très faibles.

En conclusion, l'effet d'agent d'élimination de l'albumine s'observe à des concentrations très basses ne justifiant pas l'adjonction de quantités importantes d'albumine en thérapeutique. La prudence impose d'éviter l'hypoalbuminémie profonde, inférieure à 15 $g \cdot L^{-1}$, même s'il n'y a pas de preuve concluante pour étayer cette pratique. La capacité des solutions d'albumine utilisées en thérapeutique à assurer la fonction de transport est inconnue. De toute façon les valeurs précitées sont très inférieures aux seuils recommandés par le jury.

QUESTION 4

À quelle concentration l'albumine doit-elle être prescrite ?

Deux solutions d'albumine sont actuellement disponibles en France : l'une concentrée à 20 %, hyperoncotique, directement issue du procédé de fractionnement, et l'autre diluée à 4 %, légèrement hypo-oncotique par rapport au plasma, l'iso-oncoticité nécessitant une concentration de 5 % (tableau I). Ces deux solutions sont iso-osmolaires par rapport au plasma. Ainsi, pour une même quantité d'albumine, la solution à 4 % apporte cinq fois plus de chlorure de sodium et d'eau (66 mmol de Na pour 500 mL de solution à 4 % et 14,8 mmol de Na pour 100 mL de solution à 20 %).

Le coût était identique pour les deux solutions et 8 à 10 fois plus élevé que celui des colloïdes artificiels jusqu'en 1994. Le prix de vente des solutions d'albumine était en effet uniformément fixé par circulaire ministérielle et il était calculé uniquement en fonction du poids d'albumine délivrée. Actuellement, le statut de médicament de l'albumine la fait entrer parmi les médicaments dont le prix est négociable avec les établissements hospitaliers utilisateurs.

En conséquence, le choix de la concentration à utiliser repose avant tout sur la recherche de la meilleure adéquation possible entre les objectifs de la perfusion d'albumine (remplissage vasculaire et/ou augmentation de l'albuminémie) et les particularités de la solution (caractère hyperoncotique ou légèrement hypo-oncotique, valeur de l'apport sodé rapporté au gramme d'albumine).

Aucune étude ne permet de mettre en évidence une différence d'efficacité en termes d'expansion volémique entre les solutions à 4 et à 20 %. Quelles que soient les concentrations utilisées (4, 5, 20 ou 25 %), la perfusion de solutions apportant des quantités équivalentes d'albumine peut assurer, dans des conditions d'hypovolémie relativement modérée, une expansion volémique identique, bien qu'inférieure au volume théorique calculable à partir du pouvoir colloïdo-osmotique de l'albumine (1 g fixe 18 à 20 mL d'eau). Cela témoigne du fort pouvoir d'expansion volémique exercé par la solution concentrée à 20 % par rapport au volume perfusé. Il est en effet quatre à cinq fois supérieur à celui de la solution à 4 % qui procure une expansion légèrement inférieure au volume administré. Cependant, ce pouvoir d'expansion suppose une mobilisation d'eau à partir du secteur extracellulaire. L'utilisation de solutions concentrées hyperoncotiques pour assurer un remplissage vasculaire dépend donc étroitement de cette possibilité.

Tableau I. Caractéristiques des solutions d'albumine humaine fournies par le Laboratoire français de fractionnement et de biotechnologie.

	Solutions d'albumine	
Concentration	20 %	4 %
Volume perfusé (mL)	100	500
Apport de protéines (g) (> 95 % d'albumine)	20	20
Apport de chlorure de sodium (g)	0,87	4,35
Expansion volémique théorique (mL)	360–400	360–400

Au total, l'utilisation de la solution à 4 % est recommandée par le jury, quand l'objectif thérapeutique est une restauration de la volémie, chez un patient n'ayant pas simultanément d'inflation du secteur interstitiel du fait d'une PCO basse. Seules des situations d'hyperinflation hydrique, associée ou non à une hyponatrémie sévère, feront préférer l'albumine à 20 %.

Il n'existe aucune étude permettant de justifier l'emploi de concentrations particulières. Si l'albumine est prescrite pour ses propriétés spécifiques colloïdo-osmotiques et pour ses capacités de fixation et de transport, le seul facteur discriminant fondamental est représenté par l'apport hydrosodé des solutions.

La solution à 20 % peut donc être préconisée dans ces indications. À efficacité égale et à coût identique ou voisin, elle permet en effet de dissocier les apports d'albumine de ceux de chlorure de sodium et d'eau.

QUESTION 5

Quels sont les risques, à court et à long terme, liés à l'administration d'albumine ?

Les risques liés à l'administration d'albumine peuvent être dus aux contaminants issus du produit humain

d'origine (agents infectieux), aux contaminants issus du procédé de fractionnement (modification de structure protéique et notamment agrégats, activateurs de prékallicréine, caprylate résiduel, métaux) ou issus de la conservation du produit fini (agrégats, métaux). Les risques liés à une utilisation inadéquate de l'albumine (dilution des facteurs de la coagulation ou volémie non adaptée) ne seront pas évoqués ici.

Un bref rappel des contraintes liées au procédé de production et aux contrôles du produit permet d'expliquer ces risques potentiels. La matière première (dons individuels de plasma) est inégale dans sa composition qualitative et quantitative. Les contraintes de fractionnement du plasma pour isoler l'albumine et les autres protéines d'intérêt thérapeutique, nécessitent le mélange d'un grand nombre de dons (3 000 à 15 000 selon le mode de prélèvement) afin de disposer d'un volume suffisant de 1 000 à 5 000 L. En revanche, ce mélange contribue à homogénéiser le produit de départ. Le procédé de production de l'albumine peut introduire des contaminants toxiques. Les contrôles réalisés sur le produit fini permettent de détecter certains de ces contaminants pour lesquels des limites d'acceptabilité ont été fixées. D'autres contaminants ne sont pas recherchés ou sont présents à des concentrations inférieures aux limites de détection des méthodes. Certaines phases de fractionnement et la pasteurisation peuvent induire des altérations de la structure protéique, éventuellement responsables d'effets secondaires. Les contrôles réalisés sur le produit fini ne permettent pas de mettre en évidence des modifications parfois infimes de la structure protéique complexe.

C'est donc la somme de la qualification du matériel de départ, de la standardisation du procédé dans le respect des bonnes pratiques de fabrication et des contrôles en cours de fabrication et sur le produit fini, qui assure la qualité et la reproductibilité, même si une certaine variabilité doit être attendue.

Risques à court terme et effets secondaires immédiats

Les effets secondaires immédiats à craindre sont soit des accidents (chocs anaphylactiques), soit des incidents (réactions anaphylactoïdes et réactions de type frissons-hyperthermie).

Les réactions anaphylactoïdes sont des réactions imprévisibles, présentant une forte similitude clinique avec les réactions d'hypersensibilité immédiate, bien que le mécanisme IgE-dépendant n'ait pas été formellement établi. Parfois même, ces réactions ne se reproduisent pas lors d'une nouvelle administration. Elles peuvent être liées à la présence d'agrégats induits par le traitement par la chaleur, d'activateurs de la prékallicréine (PKA) ou de caprylate résiduel. La pharmacopée fixe des taux limites pour ces contaminants systématiquement recherchés. Des réactions anaphylactoïdes ont cependant été enregistrées pour des lots de produits conformes aux spécifications, notamment en matière d'agrégats et de PKA. Mais leur incidence est peu documentée. Elle a été évaluée à 0,099 % des patients recevant de l'albumine. Ceci doit être rapproché de l'incidence rapportée dans la même étude pour les autres colloïdes, soit 0,345 % des patients recevant une gélatine et 0,058 % de ceux recevant un amidon. Les réactions de type frissons-hyperthermie sont liées à la présence d'endotoxines non décelées par les tests aux pyrogènes. Toutes ces réactions ont été observées dans un contexte de perfusion massive, et en particulier au cours d'échanges plasmatiques. Il n'a pas été rapporté de conséquences cliniques notables.

Même si aucune donnée n'est actuellement disponible, il semble que l'incidence de ce type de réaction soit maintenant réduite, compte tenu de l'amélioration des contrôles de qualité. En effet, les solutions d'albumine doivent satisfaire à un essai de pyrogènes, souvent doublé par un dosage des endotoxines. De plus, afin de détecter une éventuelle contamination bactérienne, chaque lot est libéré après observation visuelle de chaque flacon ayant été soumis à une incubation thermique.

Risques à long terme et effets secondaires retardés

Deux types d'effets secondaires retardés peuvent survenir, soit par surcharge en métaux, soit par contamination par agents transmissibles de type virus ou par agents non conventionnels.

Les complications par surcharge en métaux sont liées essentiellement à la présence d'aluminium. L'aluminium retrouvé dans le produit fini a pour origine, soit le matériel ou les adjuvants de filtration utilisés au cours du fractionnement, soit le relargage par les flacons de verre utilisés pour le conditionnement, la quantité d'aluminium relargué augmentant alors avec le temps de conservation. La surcharge en aluminium peut se manifester par une encéphalopathie, une anémie microcytaire ou une ostéopathie. Cependant, ce type d'accident ne survient que chez des patients ayant une fonction rénale perturbée, ou lors de l'administration répétée de grands volumes d'albumine. L'optimisation des conditions de fractionnement, notamment l'ultrafiltration, et la qualification des matériaux (filtres et flacons de verre) ont permis de réduire de façon notable la teneur résiduelle en aluminium, fixée maintenant par la Pharmacopée à 200 $\mu g \cdot L^{-1}$. Cette limite s'applique à la date de péremption. Il est donc recommandé d'utiliser des

flacons d'albumine récemment fabriqués uniquement lorsque le risque d'accumulation est possible.

D'autres métaux (nickel, manganèse, cadmium, chrome) provenant du matériel utilisé en production, peuvent contaminer les lots. Cependant, aucune notification d'effet indésirable n'est rapportée à ce jour. Le risque résiduel de surcharge en métaux est donc aujourd'hui infime et ne concerne que les situations particulières évoquées ci-dessus.

Tout matériel d'origine humaine est associé à un risque possible de transmission d'agents pathogènes de type virus ou d'agents transmissibles non conventionnels (ATNC) (absence de barrière d'espèce). Le risque de transmission virale pour l'albumine est minimisé lors du prélèvement par la sélection des donneurs et lors de la qualification de chaque don par la recherche de marqueurs viraux directs ou indirects. Ce risque est également minimisé par le contrôle de marqueurs viraux sur le mélange de plasma de départ et par le procédé de fractionnement avec étapes d'élimination par partition (cryoprécipitation et précipitation fractionnée à l'alcool) et d'inactivation par la chaleur (pasteurisation). L'efficacité de ces différentes étapes, pour éliminer ou inactiver les particules virales, a été validée pour une grande variété de modèles de virus. Enfin, le respect des bonnes pratiques de fabrication assure que le procédé est strictement respecté pour chaque lot de production. Ces éléments, objet d'une réévaluation permanente, expliquent que l'albumine n'a jamais été impliquée dans un accident de transmission virale pour les virus pathogènes actuellement connus. Aucune publication ne rapporte d'accident lié à l'usage d'albumine, même à dose massive en ce qui concerne le parvovirus B19, agent sans effet pathogène majeur. Cependant, si la présence de ce virus non enveloppé peu sensible à la chaleur n'a jamais été établie, à l'inverse dans le produit, son absence n'a jamais non plus été formellement prouvée.

L'identification récente d'ATNC, responsables d'encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST) existant aussi bien dans l'espèce humaine que dans d'autres espèces animales, conduit à s'interroger sur la possibilité de transmission de ces agents lors de l'administration d'albumine.

Les ESST sont des maladies extrêmement rares et diverses ; la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) ne représente que l'une des formes cliniques humaines. Les agents responsables sont transmissibles, mais non contagieux. La période d'incubation est très longue. La transmission a, jusqu'à présent, toujours impliqué le SNC, soit comme matériel vecteur de l'agent (MCJ iatrogène par injections d'hormones extraites de l'hypophyse humaine, utilisation de matériel neurochirurgical contaminé), soit comme organe receveur direct (greffe et stéréotaxie). L'agent s'accumule dans le SNC. Les éléments figurés de la lignée blanche peuvent contenir l'agent infectieux, mais à un titre d'infectiosité estimé 1 000 fois inférieur à celui trouvé dans le tissu nerveux central. Le plasma, en revanche, n'a jamais été reconnu comme vecteur, même dans les essais expérimentaux de transmission. L'incidence générale de la MCJ (environ un cas par million d'habitants) est restée stable durant ces 20 dernières années, malgré le large usage des produits sanguins. De plus la dernière étude cas témoin menée par le groupe européen de surveillance de la MCJ montre que l'incidence de la maladie n'est pas différente dans la population ayant reçu des produits sanguins, par rapport à celle n'en ayant pas reçu. Le risque de transmission de la MCJ par l'albumine, dans les conditions normales d'utilisation, apparaît donc théorique.

En conclusion, les risques à court ou à long terme, liés à l'utilisation de l'albumine, sont très faibles. Cependant, l'albumine étant un dérivé d'origine humaine, le risque biologique ne peut pas être considéré comme étant égal à zéro. En conséquence, le risque résiduel, aussi minime soit-il, doit être pris en compte dans le rapport bénéfice/risque. L'utilisation de l'albumine doit donc être sous-tendue par un bénéfice réel, au regard des autres alternatives.