



Quand administrer de l'albumine aux malades atteints de cirrhose ?

Rev Med Suisse 2015; 11: 1596-601

L. Bochatay
L. Elkrief
L. Spahr

Drs Laurent Bochatay, Laure Elkrief et
Pr Laurent Spahr
Service de gastroentérologie
et hépatologie
HUG, 1211 Genève 14
laurent.spahr@hcuge.ch

When should we give albumin in patients with cirrhosis?

The beneficial effects of the use of albumin, either alone or combined with other treatments, have been demonstrated in patients with various complications of cirrhosis. Therefore, albumin should be administered in patients with spontaneous bacterial peritonitis in association with antibiotics, and in association with terlipressin in patients with type I hepatorenal syndrome. Albumin use reduces the occurrence of paracentesis-related circulatory dysfunction, in patients with large ascites undergoing paracentesis. So far, the beneficial effect of albumin has not been demonstrated, neither for infections other than spontaneous bacterial peritonitis nor for hepatic encephalopathy. This article provides an overview of the data evaluating the effects of albumin in patients with cirrhosis.

L'albumine, seule ou en combinaison avec d'autres médicaments, a été proposée pour le traitement de diverses complications de la cirrhose. En effet, l'albumine est indiquée en association avec les antibiotiques au cours de la péritonite bactérienne spontanée, en association avec les vasoconstricteurs chez les malades atteints de syndrome hépatorenal, et un remplissage par albumine permet de réduire le taux de dysfonctions circulatoires induites par la paracentèse. Cependant, le bénéfice de l'administration d'albumine pour les infections autres que la péritonite bactérienne spontanée et l'encéphalopathie hépatique n'est pas démontré. Une revue de la littérature évaluant les effets de l'albumine et justifiant ses indications au cours des complications de la cirrhose est proposée dans cet article.

INTRODUCTION

L'albumine humaine est utilisée comme soluté de remplissage vasculaire depuis les années 1940. En plus de ses propriétés oncotiques, de nombreux travaux ont démontré que l'albumine humaine a diverses propriétés fonctionnelles, notamment celle

de transporteur, des propriétés anti-inflammatoires, des effets stabilisateurs de l'endothélium vasculaire, ou encore immunomodulatrices.¹ Dans les conditions physiologiques, l'albumine est synthétisée exclusivement par les hépatocytes. Ses caractéristiques physiques sont résumées dans le [tableau 1](#) et ses propriétés biologiques dans le [tableau 2](#).²

Dans cet article, nous discuterons des altérations de l'albumine observées au cours de la cirrhose, ainsi que les intérêts potentiels de son administration chez les malades atteints de cirrhose. Cet article propose également une mise au point sur les indications validées ou suggérées de l'albumine chez les malades atteints de cirrhose, ainsi que ses modalités de prescription en pratique clinique.

ALTÉRATIONS DE L'ALBUMINE AU COURS DE LA CIRRHOSE

Chez les malades atteints de cirrhose présentant une insuffisance hépatique, l'hypoalbuminémie est fréquente. Au cours de la cirrhose, elle est multifactorielle. Le foie étant le seul site de synthèse de l'albumine, la concentration plasmatique en albumine est diminuée en cas d'insuffisance hépatique, du fait d'un défaut de synthèse. De plus, certains facteurs comme l'alcool dépriment spécifiquement la synthèse de l'albumine.³ D'autres facteurs peuvent contribuer à l'hypoalbuminémie, en particulier la dénutrition, l'insuffisance rénale et l'augmentation de la fuite transcapillaire, qui sont fréquentes au cours de la cirrhose. L'hypoalbuminémie est d'autant plus marquée que la maladie hépatique est évoluée et est un facteur indépendant de mauvais pronostic.⁴ En plus des altérations quantitatives, des altérations qualitatives de l'albumine, telles que la capacité de transport et de détoxification, ont été rapportées chez des malades atteints de cirrhose (compensée et décompensée). Ces altérations fonctionnelles sont d'autant plus marquées que la cirrhose est sévère et elles sont associées à une moins bonne survie.⁵

Tableau 1. Caractéristiques physiques et biologiques de l'albumine humaine

Demi-vie	12-19 jours
Poids moléculaire	67 kDa
Charge	Négative
Distribution	30 à 40% intravasculaire, 60-70% interstitielle et intracellulaire
Production	Exclusivement hépatique

INDICATIONS DE L'ALBUMINE AU COURS DE LA CIRRHOSE

Au cours de la cirrhose, le développement de l'hypertension portale entraîne des altérations hémodynamiques qui jouent un rôle dans la physiopathologie de l'ascite, l'insuffisance rénale et l'encéphalopathie hépatique (EH). La physiopathologie simplifiée des complications de la cirrhose, ainsi que les effets potentiels de l'albumine sur ses complications, sont résumés dans la **figure 1**.

Péritonite bactérienne spontanée

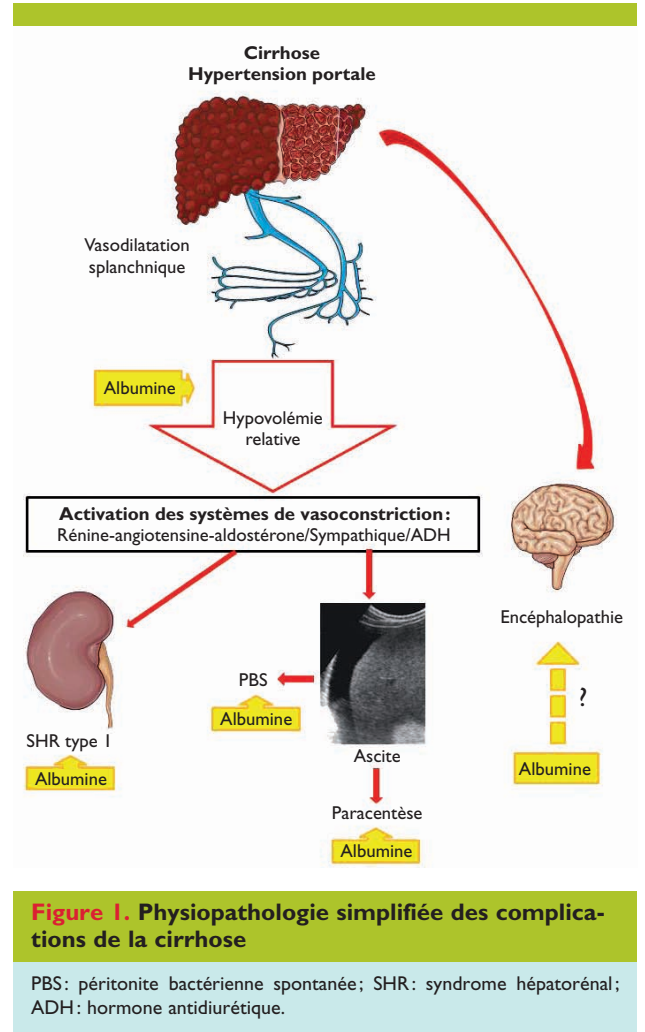
Chez les malades atteints de cirrhose, la prévalence de la péritonite bactérienne spontanée (PBS) est de 1,5 à 3,5%^{6,7} chez les sujets ambulatoires, et atteint 10% chez les patients hospitalisés.⁶ Un syndrome hépatorénal (SHR) survient au décours de l'infection chez environ 30% des malades, malgré une antibiothérapie adaptée.^{8,9} La mortalité intrahospitalière est d'environ 20%.⁸

L'étude de référence est celle de Sort, publiée en 1999 dans le *New England Journal of Medicine*,⁹ qui a comparé l'administration d'antibiotiques et d'albumine, à l'administration d'antibiotiques seuls chez des malades atteints de cirrhose et de PBS. La survenue d'une insuffisance rénale ainsi que la mortalité intrahospitalière et à trois mois étaient significativement réduites dans le groupe recevant de l'albumine en plus des antibiotiques. Une récente méta-analyse¹⁰ a combiné les résultats de quatre essais randomisés et confirmé ces résultats. Trois essais ont comparé l'administration d'albumine à l'absence de remplissage vasculaire, et un seul essai a comparé l'administration d'albumine à un remplissage par macromolécules (mais seuls vingt malades

Tableau 2. Propriétés physiologiques de l'albumine (non exhaustif)

PMN: polymorphonucléaires.

Propriétés	
Oncotique	• Est responsable de 80% de la pression oncotique
Transport	• Molécules endogènes: bilirubine, acide gras, ions, hormones • Molécules exogènes: médicaments
Antioxydant et anti-inflammatoire	• Capte les radicaux libres oxydés et nitrosylés • Transporte des antioxydants: NO • Module les interactions entre PMN et endothélium. Pourrait lier l'endotoxine et en diminuer l'activité
Effets sur les propriétés de l'endothélium	• Stabilisation de l'endothélium



étaient inclus dans cette étude), en plus des antibiotiques. Dans cette méta-analyse, incluant au total 288 malades atteints de cirrhose et de PBS, l'incidence de l'insuffisance rénale était moindre chez les patients traités par albumine par rapport au groupe contrôle (8,3% vs 30,6%). La mortalité était également réduite chez les patients traités par albumine (16% vs 35%). A noter que dans l'étude de Sort, l'effet bénéfique de l'administration d'albumine concernait surtout les patients dont les fonctions hépatique et rénale étaient les plus altérées.⁹ D'autres études non randomisées ont également montré que l'incidence du SHR était faible chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée.^{11,12}

L'administration d'albumine par voie intraveineuse au cours de la PBS est recommandée (1,5 g/kg à J1 et 1 g/kg à J3).¹³

Infections bactériennes en dehors de la péritonite bactérienne spontanée

L'intérêt de l'albumine associée aux antibiotiques pour le traitement des infections autres que la PBS a été évalué dans deux essais contrôlés, en Espagne¹⁴ et en France,¹⁵ ayant inclus 110 et 193 malades respectivement. Aucune de ces deux études n'a démontré d'amélioration de la survie à trois mois chez les malades ayant reçu de l'albumine. Ainsi,



Tableau 3. Critères diagnostiques du syndrome hépatorénal

(D'après réf.¹³).

- Cirrhose avec ascite
- Créatinine plasmatique < 133 µmol/l
- Absence de choc
- Absence d'hypovolémie définie comme:
 - pas d'amélioration de la créatinine (< 133 µmol/l) après 48 h d'arrêt des diurétiques **ET**
 - expansion volémique par de l'albumine à 1 g/kg/j jusqu'à un maximum de 100 g/j
- Absence de médicament néphrotoxique
- Absence de maladie chronique du rein définie comme:
 - absence de protéinurie (< 0,5 g/j)
 - Absence de microhématurie (< 50 érythrocytes/champ au fort grossissement)
- Echographie rénale normale

l'administration d'albumine chez les malades présentant une infection, en dehors d'une PBS, n'est pas recommandée.

Prévention de la dysfonction circulatoire induite par la paracentèse

La paracentèse est le traitement de première intention de l'ascite tendue ou de l'ascite réfractaire.¹³ La principale complication de la paracentèse est la dysfonction circulatoire induite par la paracentèse (DCIP). La DCIP correspond à des modifications hémodynamiques liées à l'hypovolémie provoquée par l'évacuation d'un grand volume de liquide du compartiment péritonéal. La DCIP est associée à une augmentation de la rénine plasmatique et une diminution de la pression artérielle.¹⁶ Elle est potentiellement associée à des complications telles que la récurrence précoce d'ascite, le développement d'une hyponatrémie de dilution ou d'un SHR.¹⁷

Pour prévenir la survenue de ces complications, un remplissage vasculaire doit être entrepris lors d'une paracentèse. L'efficacité de l'albumine comme soluté de remplissage vasculaire est supérieure aux autres solutés pour la prévention des complications de la DCIP.¹⁸⁻²¹ Cette supériorité de l'albumine n'est toutefois constatée que pour des paracentèses de grand volume (supérieur à 5 litres), en raison de la plus faible incidence des DCIP lors de ponction évacuatrice de moindre volume. En pratique, une substitution par 8 g d'albumine par litre d'ascite évacué est entreprise pour tous les malades atteints de cirrhose.

Syndrome hépatorénal

Le SHR est défini par une insuffisance rénale chez un malade atteint de cirrhose avancée, en l'absence d'une autre pathologie rénale.¹⁶ Les critères diagnostiques du SHR sont résumés dans le **tableau 3**. Le SHR de type 1 est rapidement progressif alors que le SHR de type 2 correspond à une insuffisance rénale chronique chez des malades atteints d'ascite réfractaire et nécessitant des paracentèses itératives. Nous nous limiterons à l'intérêt de l'albumine chez les malades atteints de SHR de type 1.

Le traitement spécifique du SHR de type 1 comprend un vasoconstricteur, la terlipressine. Celle-ci a un effet sur la pression artérielle systémique, mais permet également de réduire la pression portale, en agissant sur la vasodilatation artérielle splanchnique. Un essai prospectif, mené chez 21 malades atteints de SHR,²² a comparé l'efficacité d'un traitement de terlipressine seule par rapport à un traitement combiné associant terlipressine et albumine. La correction du SHR était plus fréquente chez les malades traités par terlipressine et albumine. En analyse multivariée, l'albumine était le seul facteur associé à la correction complète du SHR (77% dans le groupe terlipressine et albumine vs 25% dans le groupe terlipressine seule). Deux essais randomisés contrôlés ont évalué l'intérêt d'un traitement par albumine et terlipressine dans le traitement du SHR.^{23,24} Dans ces deux essais, la correction du SHR était plus fréquente chez les malades traités par albumine et terlipressine, que chez ceux traités par albumine et placebo, mais la survie n'était pas différente.

Ainsi, le traitement de première intention en cas de SHR de type 1 repose sur l'association de terlipressine et albumine à la dose de 1 g/kg le premier jour, puis 40 grammes par jour.¹³ Nous visons habituellement un taux plasmatique de 30 g/l.

Encéphalopathie hépatique

Dans une étude publiée en 2004 portant sur quinze malades atteints de cirrhose alcoolique et présentant une EH de grade 2 ou plus, la perfusion d'albumine était associée à une résolution plus importante de l'EH.²⁵ Plus récemment, un essai,²⁶ randomisé en double aveugle, a comparé l'efficacité de l'administration d'albumine par rapport au sérum salé à 0,9% chez 56 malades hospitalisés pour une EH sévère (grade 3 ou 4), en association à un traitement

Tableau 4. Récapitulatif des indications à l'administration d'albumine chez les patients atteints de cirrhose

DCIP: dysfonction circulatoire induite par la paracentèse; SHR: syndrome hépatorénal.

Contextes	Traitements associés	Critères de jugement	Recommandé	Références
Péritonite bactérienne spontanée	Antibiotiques	Réduit la survenue de SHR Améliore la survie	Oui	9,10
Infections autre que la péritonite bactérienne spontanée	Antibiotiques	Pas d'amélioration de la survie	Non	14,15
Paracentèse évacuatrice	Aucun	Diminue la survenue de DCIP	Oui	18-21
Syndrome hépatorénal type I	Terlipressine	Normalisation de la fonction rénale Pas d'amélioration de la survie	Oui	22-24
Encéphalopathie hépatique	Lactulose ou rifaximine	Résolution de l'encéphalopathie dans des études pilotes	Données insuffisantes	25,26



par lactulose et/ou rifaximine. La résolution de l'EH au quatrième jour était similaire dans les deux groupes (58% pour le groupe albumine vs 53% dans le groupe cristalloïde). A noter que la survie à trois mois était meilleure chez les patients qui avaient reçu de l'albumine (69% vs 40%).

L'intérêt de l'albumine chez les patients atteints d'EH reste insuffisamment documenté pour préconiser son utilisation comme traitement de l'EH.

Le **tableau 4** propose une synthèse des indications de l'albumine chez les malades atteints de cirrhose.

PERFUSION D'ALBUMINE: EFFETS INDÉSIRABLES POTENTIELS

L'albumine est un médicament et doit bénéficier des mêmes considérations que lors de la prescription de n'importe quelle autre molécule. L'albumine humaine est un produit dérivé du sang; toutefois, aucun cas de transmission de pathogène n'a été recensé. Les effets indésirables liés à la perfusion d'albumine sont rares mais potentiellement graves. L'incidence des effets indésirables est de 1,29 à 4,65 pour 10⁶ doses, dont 0,05 à 0,185 pour 10⁶ doses sont fatales.^{27,28} Les effets indésirables les plus courants sont des réactions cutanées légères (érythème cutané, urticaire), de la fièvre ou des nausées. Ces réactions disparaissent rapidement lorsque la vitesse de perfusion est diminuée ou si elle est stoppée. Les effets indésirables fatals sont le choc anaphylactique, la toxidermie et la surcharge volémique. Dans l'étude de Thévenot et coll.,¹⁵ la survenue d'œdème aigu du poumon, dont certains fatals, était accrue dans le groupe de malades traités par antibiotiques et albumine, pour des infections autres que la PBS. Ces résultats suggèrent que l'utilisation d'albumine doit être prudente chez les malades présentant une insuffisance cardiaque chronique en raison du risque de surcharge.

CONCLUSION

L'albumine est le soluté de perfusion de choix chez les patients atteints de cirrhose avancée. Les propriétés multiples de l'albumine pourraient expliquer l'éventuel effet bénéfique par rapport aux autres solutés de remplissage vasculaire. Elle est indiquée en association avec les antibiotiques dans le traitement de la PBS, dans la prévention de la DCIP, ainsi qu'en association avec la terlipressine dans le traitement du SHR de type I. Toutefois, son efficacité n'est pas clairement établie pour le traitement de l'EH et l'utilisation d'albumine n'est pas bénéfique (voire délétère) dans les infections autres que la PBS. Son utilisation doit donc se limiter aux indications reconnues. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Implications pratiques

- En cas de péritonite bactérienne spontanée (PBS), de l'albumine (1,5 g/kg à J1 puis 1 g/kg à J3) doit être associée au traitement antibiotique en raison de la diminution de la mortalité et de la survenue d'un syndrome hépatorénal (SHR) de type I
- En cas de SHR de type I, de l'albumine (1 g/kg à J1 puis 40 g/j) doit être associée à un vasoconstricteur systémique comme la terlipressine en raison de l'amélioration de la fonction rénale chez un plus grand nombre de patients
- En cas de paracentèse évacuatrice, une compensation volémique par albumine (8 g d'albumine par litre d'ascite évacuée) doit être entreprise pour prévenir la survenue d'une dysfonction circulatoire induite par la paracentèse
- L'utilité de l'albumine n'est pas démontrée dans l'encéphalopathie hépatique ni dans le traitement des infections autres que la PBS

Bibliographie

- 1 Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, et al. Albumin: Pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology* 2013;58:1836-46.
- 2 Evans TW. Review article: Albumin as a drug – biological effects of albumin unrelated to oncotic pressure. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(Suppl. 5):6-11.
- 3 Gracia-Sancho J, Laviña B, Rodríguez-Vilarrupla A, et al. Increased oxidative stress in cirrhotic rat livers: A potential mechanism contributing to reduced nitric oxide bioavailability. *Hepatology* 2008;47:1248-56.
- 4 D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatology* 2006;44:217-31.
- 5 Jalan R, Schnurr K, Mookerjee RP, et al. Alterations in the functional capacity of albumin in patients with decompensated cirrhosis is associated with increased mortality. *Hepatology* 2009;50:555-64.
- 6 Noursbaum JB, Cadranet JF, Nahon P, et al. Diagnostic accuracy of the Multistix 8 SG reagent strip in diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2007;45:1275-81.
- 7 Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology* 2003;37:897-901.
- 8 Fernández J, Navasa M, Gómez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: Epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35:140-8.
- 9 * Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403-9.
- 10 Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: A meta-analysis of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2013;11:123-30.e1.
- 11 Sigal SH, Stanca CM, Fernandez J, Arroyo V, Navasa M. Restricted use of albumin for spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 2007;56:597-9.
- 12 Terg R, Gadano A, Cartier M, et al. Serum creatinine and bilirubin predict renal failure and mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis: A retrospective study. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2009;29:415-9.
- 13 *** European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatology* 2010;53:397-417.
- 14 Guevara M, Terra C, Nazari A, et al. Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study. *J Hepatology* 2012;57:759-65.
- 15 Thévenot T, Bureau C, Oberti F, et al. Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial. *J Hepatology* 2015;62:822-30.
- 16 Moore KP, Wong F, Gines P, et al. The management of ascites in cirrhosis: Report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258-66.
- 17 Cabrera J, Falcón L, Gorriç E, et al. Abdominal decompression plays a major role in early postparacentesis haemodynamic changes in cirrhotic patients with tense ascites. *Gut* 2001;48:384-9.
- 18 Ginès A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996;111:1002-10.
- 19 Planas R, Ginès P, Arroyo V, et al. Dextran-70 versus albumin as plasma expanders in cirrhotic patients with tense ascites treated with total paracentesis. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1990;99:1736-44.
- 20 Salerno F, Badalamenti S, Lorenzano E, Moser P,



Incerti P. Randomized comparative study of hemacel vs. albumin infusion after total paracentesis in cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepato*l Baltim Md 1991;13:707-13.

21 Sola-Vera J, Miñana J, Ricart E, et al. Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. *Hepato*l Baltim Md 2003;37:1147-53.

22 Ortega R, Ginès P, Uriz J, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: Results of a prospective, nonrandomized study. *Hepato*l Baltim Md 2002;36:941-8.

23 Martín-Llahí M, Pépin MN, Guevara M, et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: A randomized study. *Gastroenterology* 2008;134:1352-9.

24 Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type I hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008;134:1360-8.

25 Jalan R, Kapoor D. Reversal of diuretic-induced hepatic encephalopathy with infusion of albumin but not colloid. *Clin Sci (Lond)* 2004;106:467-74.

26 Simón-Talero M, García-Martínez R, Torrens M, et al. Effects of intravenous albumin in patients with cir-

rhosis and episodic hepatic encephalopathy: A randomized double-blind study. *J Hepato*l 2013;59:1184-92.

27 Von Hoegen I, Waller C. Safety of human albumin based on spontaneously reported serious adverse events. *Crit Care Med* 2001;29:994-6.

28 Vincent JL, Wilkes MM, Navickis RJ. Safety of human albumin – serious adverse events reported worldwide in 1998-2000. *Br J Anaesth* 2003;91:625-30.

* **à lire**

** **à lire absolument**