

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

ANNÉE 2017 – N°357

**ALBUMINE EN REANIMATION : EVALUATION DES PRATIQUES
PROFESSIONNELLES**

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement le **26/10/2017**

En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

Pauline ROBERJOT Née à Mâcon le 22 juin 1987

Sous la direction du Docteur Benjamin Delwarde

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

Président du Conseil Académique

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil Formation et Vie Universitaire

Vice-président de la Commission Recherche

Directeur Général des Services

M. le Professeur Frédéric FLEURY

M. le Professeur Hamda BEN HADID

M. le Professeur Didier REVEL

M. le Professeur Philippe CHEVALIER

M. Fabrice VALLÉE

M. Alain HELLEU

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux

Faculté d'Odontologie

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON

Directeur : Mme la Professeure A-M. SCHOTT

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Département Biologie

Département Chimie Biochimie

Département GEP

Département Informatique

Département Mathématiques

Département Mécanique

Département Physique

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Polytech Lyon

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Directeur : M. F. DE MARCHI

Directeur : M. le Professeur F. THEVENARD

Directeur : Mme C. FELIX

Directeur : M. Hassan HAMMOURI

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Directeur : M. le Professeur G. TOMANOV

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Directeur : M. le Professeur J-C PLENET

Directeur : M. Y. VANPOULLE

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Directeur : M. le Professeur E. PERRIN

Directeur : M. G. PIGNAULT

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1
Ecole Supérieure du Professorat et de l'Éducation
Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. le Professeur C. VITON
Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE
Directeur : M. N. LEBOISNE

Faculté de Médecine Lyon Est

Liste des enseignants 2016/2017

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Classe exceptionnelle Echelon 2

Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Classe exceptionnelle Echelon 1

Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Claris	Olivier	Pédiatrie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Denis	Philippe	Ophthalmologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Finet	Gérard	Cardiologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honnorat	Jérôme	Neurologie
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Mertens	Patrick	Anatomie
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire

Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Première classe

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Fillipo	Sylvie	Cardiologie
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Edery	Charles Patrick	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Juillard	Laurent	Néphrologie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Mion	François	Physiologie
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie

Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ryvlin	Philippe	Neurologie
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer	Laurent	Biologie cellulaire
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Tilikete	Caroline	Physiologie
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Vukusic	Sandra	Neurologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Calender	Alain	Génétique
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Charbotel	Barbara	Médecine et santé au travail
Chêne	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Cotton	François	Radiologie et imagerie médicale
Crouzet	Sébastien	Urologie
Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
David	Jean-Stéphane	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Di Rocco	Federico	Neurochirurgie
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Ducray	François	Neurologie
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Fellahi	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry	Tristan	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Henaine	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot	Arnaud	Médecine interne
Huissoud	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Jacquín-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Lesurtel	Mickaël	Chirurgie générale
Michel	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Million	Antoine	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Peretti	Noël	Nutrition
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Ray-Coquard	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie

Rheims	Sylvain	Neurologie
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Robert	Maud	Chirurgie digestive
Rossetti	Yves	Physiologie
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Thaumat	Olivier	Néphrologie
Thibault	Hélène	Physiologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

Flori	Marie
Letrilliart	Laurent
Moreau	Alain
Zerbib	Yves

Professeurs associés de Médecine Générale

Lainé	Xavier
-------	--------

Professeurs émérites

Baulieux	Jacques	Cardiologie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Mauguière	François	Neurologie
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie
Viale	Jean-Paul	Réanimation ; médecine d'urgence

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe

Benchabib	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Dubourg	Laurence	Physiologie
Germain	Michèle	Physiologie
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Piaton	Eric	Cytologie et histologie

Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Voiglio	Eric	Anatomie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Première classe

Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charrière	Sybil	Nutrition
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Confavreux	Cyrille	Rhumatologie
Cozon	Grégoire	Immunologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Lesca	Gaëtan	Génétique
Lukaszewicz	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Maucourt Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Venet	Fabienne	Immunologie
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers Seconde classe

Casalegno	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Curie	Aurore	Pédiatrie
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Lemoine	Sandrine	Physiologie
Marignier	Romain	Neurologie
Phan	Alice	Dermato-vénéréologie
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Farge	Thierry
Pigache	Christophe

REMERCIEMENTS

A mon Président de jury,

Monsieur le Professeur Thomas RIMMELE,

Vous m’avez fait l’honneur d’accepter la présidence de ce jury et je vous en suis particulièrement reconnaissante. Votre bienveillance est un exemple je vous remercie pour vos enseignements, pour votre écoute et votre gentillesse à mon égard. Mon apprentissage auprès de vous m’a beaucoup apporté pour ma pratique professionnelle. Veuillez trouver ici l’expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Aux membres du jury

Monsieur le Professeur Vincent PIRIOU,

Je suis très honorée que vous ayez accepté de faire partie de mon jury de thèse, me permettant ainsi de partager votre expérience et vos connaissances durant ma soutenance. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Jean-Jacques LEHOT

Nous n’avons pas eu l’opportunité de travailler ensemble. Vous avez cependant consacré un temps précieux à la lecture de ce manuscrit. Je vous remercie sincèrement d’avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

Monsieur le Professeur Frédéric AUBRUN

Vous avez aimablement accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de nos sincères remerciements. Soyez assuré de notre plus grande considération et respect.

A mon directeur de thèse

Monsieur le Docteur Benjamin DELWARDE

Je te remercie pour ta disponibilité, ta gentillesse et ta patience tout au long de mon travail de thèse, pour m'avoir guidée dans ma rédaction avec, à tout moment, pertinence et pédagogie. Tes conseils et ton expérience ont été indispensables à ce travail, mais également lors de mon stage dans le service. Je te prie de croire en mon admiration et ma sincère reconnaissance.

A mes parents

Ce travail est le vôtre. Sans votre amour et votre soutien je ne serais pas là aujourd'hui. J'espère que cette thèse vous apportera toute la fierté nécessaire pour oublier les nombreuses périodes de stress et d'angoisse pré-examens, sans oublier chaque début d'année souvent rempli de doutes. Je vous aime.

A mon frère, Gaël

Je te remercie d'être présent et de me supporter malgré ton horreur de la médecine.

A mes grands-parents présents et absents, Sylvie et Alain

Merci pour vos attentions et vos encouragements

A mes amis, à Amélie

Merci d'être toujours là pour moi dans les bons comme dans les mauvais moments, tu n'as pas pu être présente ce soir mais je sais que tu es avec moi par la pensée Sois heureuse future maman.

A Géraldine

Pour ta gentillesse et ton écoute attentive durant la rédaction de ce travail. Merci pour toutes ces séances sportives.

A Caroline et Rémi

Merci pour m'avoir offert la chaleur d'un foyer pour m'avoir écoutée raconter toutes mes histoires médicales.

A tous les patients qui m'accordent leur confiance

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE MEDECINE LYON - EST

Thèse de : Mme Pauline ROBERJOT

COMPOSITION DU JURY

Président : Pr Thomas RIMMELE

Faculté : Lyon Est

Assesseurs : Pr Vincent PIRIOU

Faculté : Lyon Sud

Pr Jean-Jacques LEHOT

Faculté : Lyon Est

Pr Frédéric AUBRUN

Faculté : Lyon Est

Dr Benjamin DELWARDE

CHU de Lyon

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	16
1- INTRODUCTION	19
1.1- Généralités	19
1.1.1- Historique	19
1.1.2- Biochimie	19
1.1.3- Synthèse	22
1.1.4- Propriétés physico-chimiques	23
1.1.4.1- Pouvoir oncotique	23
1.1.4.2- Expansion volémique	25
1.1.4.3- Antioxydant	26
1.1.4.4- Immunomodulation	28
1.1.4.5- Transporteur	29
1.1.4.6- Détoxifiant	32
1.1.4.7- Intégrité de la microcirculation et de la perméabilité capillaire	32
1.1.5- Effets secondaires et précautions	35
1.1.5.1- Allergie	35
1.1.5.2- Transmission de maladies à prions ou virales	35
1.1.5.3- Insuffisance rénale	35
1.1.5.4- Trouble de l'hémostase	36
1.2- Pratique clinique	36
1.2.1- Différentes solutions d'albumine	36
1.2.2- Indications en réanimation	37
1.2.2.1- Recommandations et indications de l'albumine	37
1.2.2.2- Bénéfices et études cliniques en réanimation	39
1.3- Aspect financier	46
1.4- Objectifs de l'étude	48
1.4.1- Objectif principal	48
1.4.2- Objectifs secondaires	48
2- MATERIEL ET METHODES	49
2.1- Inclusion des patients	49
2.2- Plan d'amélioration des pratiques	49
2.3- Recueil des données	52

2.3.1- Données en lien avec la prescription d'albumine	52
2.3.1.1- Données concernant le patient	52
2.3.1.2- Données concernant la prescription d'albumine	54
2.3.2- Données en lien avec la population totale admise en réanimation sur les périodes étudiées	55
2.4- Analyses statistiques	55
3- RESULTATS	56
3.1- Nombre de prescriptions.....	56
3.2- Caractéristiques de patients ayant reçu de l'albumine	57
3.3- Description des prescriptions d'albumine.....	61
3.3.1- Evolution des prescriptions	61
3.3.2- Type d'albumine prescrite	62
3.4- Devenir des patients.....	63
3.5- Caractéristiques de la population totale admise en réanimation.....	64
3.6- Aspect médico-économique.....	64
4- DISCUSSION.....	66
4.1 Analyse des résultats	66
4.1.1- Nombre de prescription	66
4.1.2- Caractéristiques des prescriptions d'albumine	67
4.1.3- Devenir des patients.....	68
4.2- Albumine en réanimation.....	68
4.3- Limites de l'étude	70
5- CONCLUSION.....	72
BIBLIOGRAPHIE	74
ANNEXES	89
Annexe 1 : Protocole de prescriptions d'albumine	89
Annexe 2 : Score IGS2 (Indice de Gravité Simplifié 2)	93
Annexe 3 : Score SOFA.....	94
Annexe 4 : Classification de Leriche et Fontaine	95
Annexe 5 : Classification de GOLD	96
Annexe 6 : Classification IRC selon l'HAS	97
RESUME.....	98

TABLES DES ILLUSTRATIONS

Tableau 1 : Différentes molécules transportées par l'albumine	30
Tableau 2 : Résultats principaux de l'étude SAFE	43
Tableau 3 : Résultats principaux de l'étude ALBIOS	44
Tableau 4 : Caractéristiques générales des patients ayant reçu de l'albumine	57
Tableau 5 : Caractéristiques des défaillances le jour de l'admission	59
Tableau 6 : Caractéristiques des défaillances le jour d'administration de la 1 ^{ère} albumine	60
Tableau 7 : Indications des prescriptions d'albumine selon la période	62
Tableau 8 : Caractéristiques de la population totale admise en réanimation sur les deux périodes	64
Figure 1 : Structure tridimensionnelle de l'albumine avec ses 3 domaines et ses ponts disulfures	20
Figure 2 : Les principales formes de l'albumine.....	21
Figure 3 : Schéma de Starling	23
Figure 4 : Relation entre eau pulmonaire et pression hydrostatique au niveau du capillaire chez le chien	25
Figure 5 : Structure moléculaire de l'albumine : principaux domaines de liaison	27
Figure 6 : Les voies de transport des métabolites par l'albumine	31
Figure 7 : Représentation schématique de la couche endocapillaire en situation physiologique...	33
Figure 8 : Représentation de la couche endocapillaire en présence d'albumine	34
Figure 9 : Résultats de la méta-analyse Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers	41
Figure 10 : Diagramme de flux.....	56
Figure 11 : Adhésion au protocole de prescription d'albumine selon l'indication et la période ...	61
Figure 12 : Répartition des différents types d'albumine prescrite selon la période	63

LISTE DES ABREVIATIONS

AG : Acide Gras

ALBIOS : ALBumin Italian Outcome in Sepsis

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

ATNC : Agent Transmissible Non Conventionnel

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

CVVHD : Continuous veno-venous hemodialysis

DDS : Durée de Séjour

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DOA : Décompensation Oedémato-Ascitique

EASL : European Association for the Study of the Liver

EARSS : Early Albumin Resuscitation during Septic Shock

EER : Epuration Extra Rénale

EMA : European Medicine Agency

ESL : Endothelial Surface Layer

FA : Fibrillation Auriculaire

FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche

FiO₂ : Fraction Inspirée en Oxygène

GCS : Glasgow Coma Scale

HCL : Hospices Civils de Lyon

HDI : Hémodialyse Intermittente

HTA : Hypertension Artérielle

ICC : Insuffisance Cardiaque Congestive

IGS 2 : Indice de Gravité Simplifié 2

ILA : Infection de Liquide d'Ascite

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

IVL : Intra-Veineuse Lente

LPS : LipoPolySaccharide

NASH : Non Alcoholic Steatotic Hepatitis

OAP : Œdème Aigu du Poumon

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PEP : Pression Expiratoire Positive

PVC : Pression veineuse Centrale

RL : Ringer Lactate

ROS : Reactive Oxygen Species

RV : Remplissage Vasculaire

SAFE : Saline versus Albumin Fluid Evaluation

SAOS : Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

SHR : Syndrome Hépato-Rénal

SOFA : Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment

SOM : Syndrome Œdémateux Majeur

SpO2 : Saturation pulsée en Oxygène

SSI : Sérum Salé Isotonique

TCA : Temps de Céphaline Activée

TP : Taux de Prothrombine

1. INTRODUCTION

1.1. Généralités

1.1.1. Historique

L'albumine est l'une des premières protéines découvertes dans l'histoire de la médecine, sa présence dans le sang et la lymphe est connue depuis l'antiquité. Ses propriétés physiologiques ont été décrites à l'époque d'Hippocrate vers l'an + 400 (1).

Il s'agit d'une des protéines humaines les plus étudiées et ce dans de nombreuses disciplines : biochimie, chimie, biologie, physique, pharmacologie, depuis plus de 150 ans.

C. Denis fut le premier à isoler cette protéine par dialyse en 1840 (2). Mais c'est seulement dans les années 1940 qu'Erwin Cohn mit au point une technique de fractionnement du sang permettant ainsi d'envisager une thérapeutique basée sur la perfusion d'albumine (3).

Initialement la perfusion d'albumine était envisagée pour supplanter la transfusion sanguine dans les états de choc (4, 5).

1.1.2. Biochimie

Le terme « albumine » vient du latin albus : blanc, du fait de la couleur que prennent les albumines lorsqu'elles coagulent (1).

L'albumine est une protéine soluble dans l'eau pure qui est la plus abondante du plasma (50 à 70%) (6). Elle appartient à une famille de protéines homologues (hétéroprotéines) telles que l'alpha-foeto-protéine, l'afamin (alpha-albumine) ou la Vitamin D binding protein. Un seul gène situé sur le chromosome 4 est à l'origine de sa synthèse (ALB). L'albumine fait partie des rares protéines du plasma sanguin à ne pas être glycosylée, c'est-à-dire qu'elle ne comporte pas de portion osidique ajoutée par un processus enzymatique (7).

La structure de l'albumine permet d'expliquer ses fonctions multiples et son rôle dans l'organisme, qui seront détaillés ultérieurement. Cette structure est identique chez tous les individus de l'espèce humaine. Il s'agit d'une protéine de 585 acides aminés en forme de « cœur », constituée de 3 domaines homologues divisés en 9 boucles (sous domaines) dont la stabilité est assurée par les 17 ponts disulfures (8, 9) (Figure 1).

Son poids moléculaire est de 66 kDa.

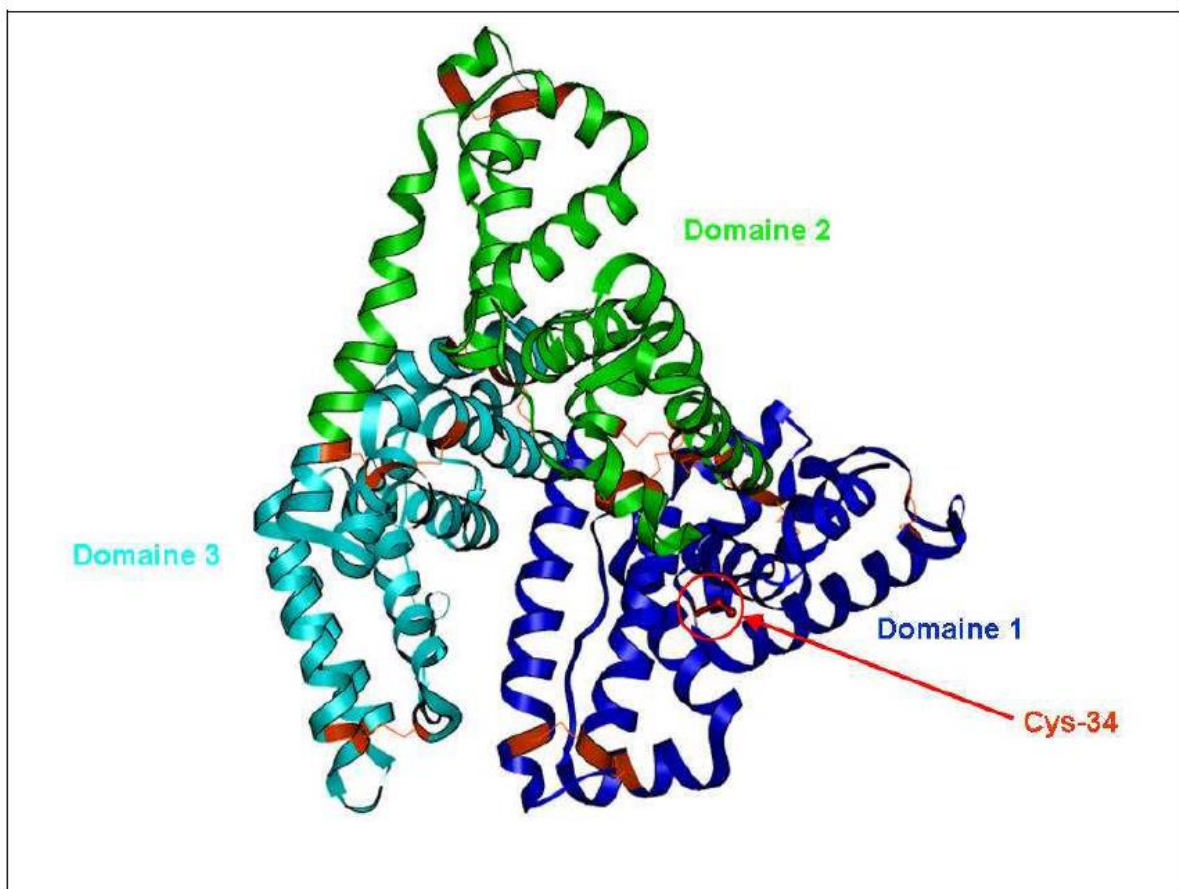


Figure 1 : Structure tridimensionnelle de l'albumine avec ses 3 domaines et ses ponts disulfures d'après Carter et al. (8)

Chez l'Homme, l'albumine est présente sous trois formes principales dont la répartition varie en fonction de l'équilibre redox (Figure 2):

- la mercaptalbumine (HMA), forme réduite de l'albumine possédant un groupe thiol libre en cystéine-34, il s'agit de la forme prédominante (70 %)
- la non-mercaptalbumine-1 (HNA1), caractérisée par la présence d'une cystéine, d'une homocystéine ou d'un glutathion liés par un lien disulfide ;
- la non-mercaptalbumine-2 (HNA2), dotée d'un radical cystéine oxydé par un acide sulfinique ou sulfonique (10).

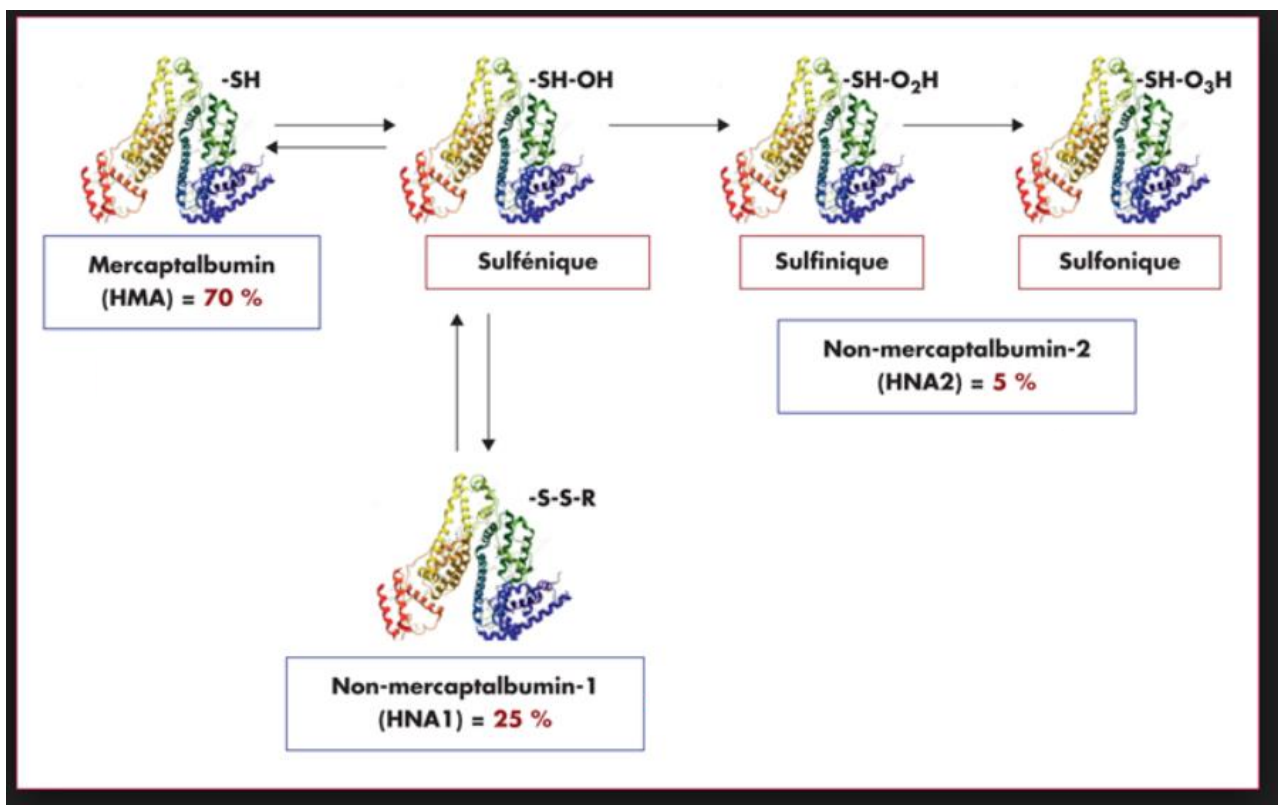


Figure 2 : Les principales formes de l'albumine d'après Fizanne L. et al. (10)

1.1.3. Synthèse

Les concentrations habituelles d'albumine plasmatique sont de 34 à 46 g/l. La concentration interstitielle est d'environ 14 g/l et la quantité intra-hépatique est de l'ordre de 2 g (10).

Des travaux sur foies de rats isolés et perfusés ont démontré que la biosynthèse de l'albumine a lieu exclusivement au niveau hépatique (11, 12). D'autres études, utilisant des techniques d'immunocytochimie, ont mis en évidence que tous les hépatocytes synthétisaient de l'albumine. Dans les conditions physiologiques elle est synthétisée de façon continue par le foie (au niveau des polysomes hépatocytaires) à raison de 12 à 15 g par jour. Cette production correspond à un renouvellement quotidien de 4 à 6 % de la quantité totale. Le pool total d'albumine est de 250 à 350 g (chez un adulte sain de 70 kg environ) avec une répartition majoritairement interstitielle (180 g) (13, 14).

Sa synthèse est régulée en partie par les modifications de la pression oncotique du liquide interstitiel. La quasi-totalité de l'albumine qui est synthétisée par le foie (99,9%) part dans la circulation et va ainsi traverser la paroi capillaire (taux de fuite capillaire : 5 % par heure) pour atteindre le milieu interstitiel et retourner dans le sang après un transit par les vaisseaux lymphatiques. Elle effectue environ 15 000 passages dans le système circulatoire entre sa synthèse et sa dégradation. La demi-vie de circulation est d'environ 16 heures. La production d'albumine hépatique est en équilibre avec son élimination qui se fait au niveau musculaire, cutané, hépatique et rénal à raison de 15 g par jour. Les mécanismes impliqués dans son catabolisme restent encore mal définis. En condition physiologique, la perte digestive n'excède pas 1 g par jour (13).

La durée de vie de l'albumine varie de 20 à 30 jours. La particularité fonctionnelle principale de l'albumine est qu'elle joue un vrai rôle d' « éponge » pour les petites molécules chargées ou hydrophobes. L'albuminome (ou ensemble des molécules transportées par l'albumine) est riche, complexe et va se trouver modifié dans les différentes situations pathologiques (7).

1.1.4. Propriétés physico-chimiques

L'albumine a un rôle primordial dans le maintien de l'homéostasie plasmatique. Elle agit par différents biais : oncotique, antioxydation, immunomodulation, transport.

1.1.4.1. Pouvoir oncotique

Les échanges trans-capillaires sont régis par la loi de Starling (15-17) qui fait intervenir les pressions hydrostatiques, oncotiques plasmatiques et interstitielles. Les valeurs de ces différentes pressions ainsi que l'ultrafiltrat résultant sont rappelés dans la Figure 3. Toute augmentation de la pression hydrostatique capillaire et toute baisse de la pression oncotique plasmatique tendent à augmenter le débit d'ultrafiltrat vers l'interstitium.

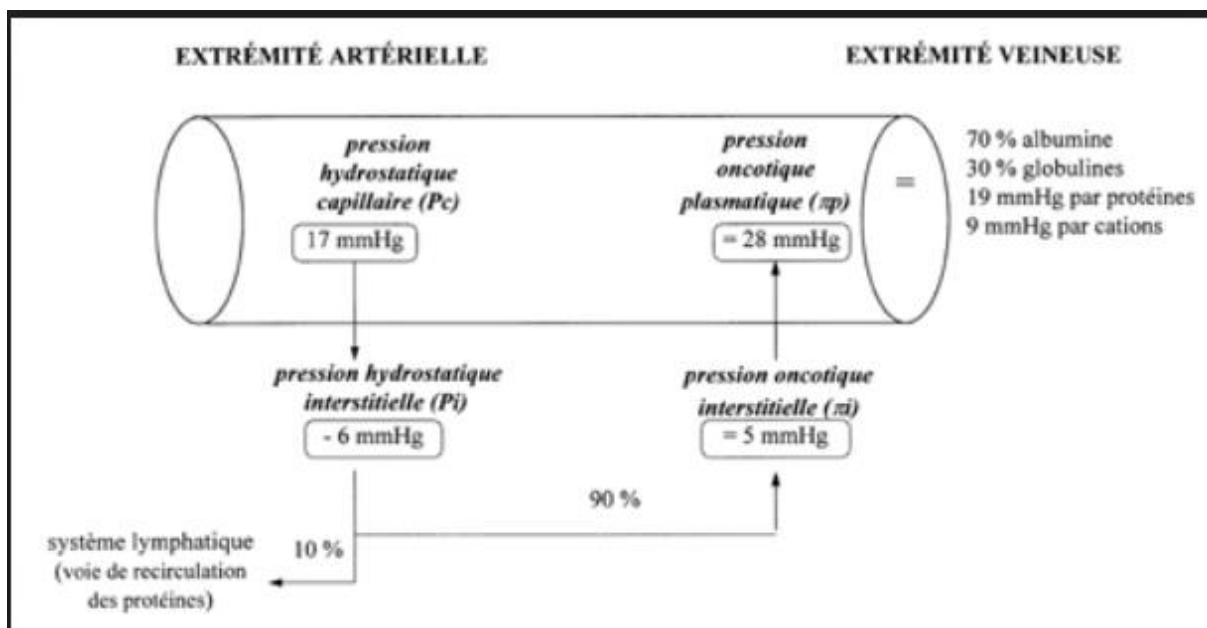


Figure 3 : Schéma de Starling d'après Chassard D. et al. (15)

L'albumine est la protéine la plus importante du plasma : 50 à 70 % de la masse protéique plasmatique. A elle seule, elle exerce plus de 80 % de la pression oncotique du plasma (25-33 mmHg) (18). Son rôle est donc primordial dans la distribution des fluides dans l'organisme. Cette place centrale de l'albumine dans l'équilibre osmotique est due à son abondance (34- 46 g/l) mais également à sa charge électrique globalement négative. Les interactions avec les cations qui en résultent vont participer à l'équilibre osmotique (19). En cas d'hypoalbuminémie la pression oncotique diminue et le passage de fluide vers l'interstitium augmente, entraînant la formation d'œdèmes.

Cependant l'hypoalbuminémie est mal définie en termes de seuil et de conséquences. Si les hypoalbuminémies majeures sont effectivement associées à des événements indésirables (20-23), il n'est pas démontré de relation linéaire entre albuminémie et pression oncotique plasmatique (17).

Au niveau pulmonaire, les valeurs seuils de ces deux paramètres ont été démontrées expérimentalement par Guyton (16). Ses travaux portaient sur la relation entre l'eau pulmonaire extravasculaire et la pression hydrostatique au niveau du capillaire pulmonaire du chien. Chez l'animal sain un œdème pulmonaire apparaissait à partir de 24 mmHg de pression hydrostatique mais chez l'animal hypo-oncotique (valeur réduite de 47 % par rapport à la valeur normale) le seuil était abaissé à 11 mmHg (Figure 4).

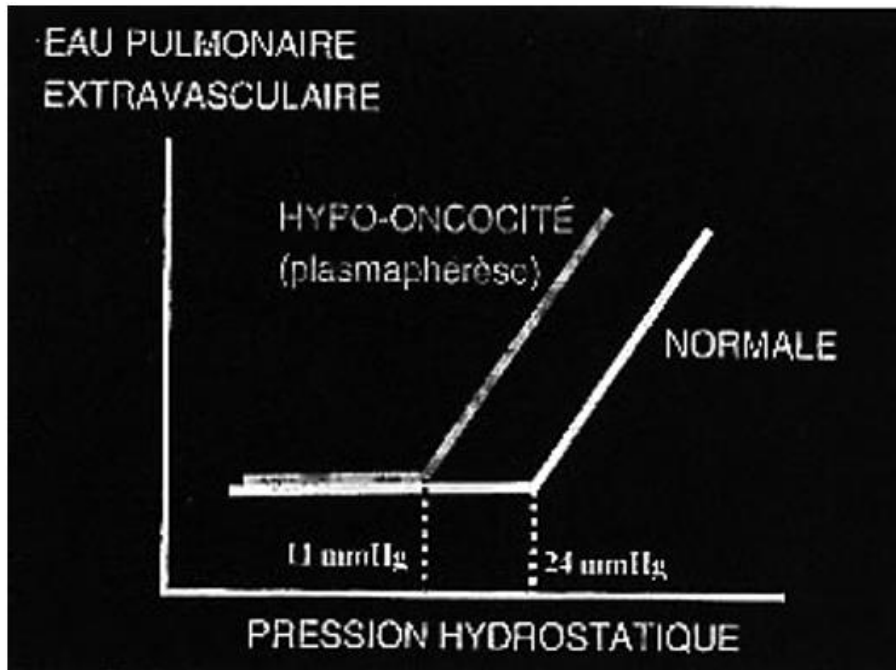


Figure 4 : Relation entre eau pulmonaire et pression hydrostatique au niveau capillaire chez le chien, d'après Guyton et al. (16).

Au niveau des secteurs périphériques et splanchniques celles-ci ne sont pas définies. Seuls les travaux de Guyton permettent raisonnablement de fixer la valeur seuil de pression colloïdo-osmotique à 11-12 mmHg (et par commodité celle de l'albuminémie à 20 g/l et celle de la protidémie à 35 g/l) comme permettant de maintenir une pression oncotique suffisante pour limiter la création d'œdèmes.

Néanmoins ces travaux ont été réalisés sur des animaux avec un endothélium vasculaire sain. En effet en situation d'altération de la membrane, la pression hydrostatique devient l'élément déterminant des mouvements transmembranaires (17) et dans ce contexte il n'y a pas de preuve robuste pour soutenir cette valeur seuil.

1.1.4.2. Expansion volémique

L'albumine a des propriétés théoriques d'expansion volémique. Le pouvoir d'expansion théorique des solutés d'albumine varie selon le type d'albumine utilisé :

- 0,8 (80 % du volume administré reste dans le secteur vasculaire) pour l'albumine 4 %
- 1 pour l'albumine 5%
- 4 pour l'albumine 20% (le volume administré entraîne une augmentation de la volémie 4 fois supérieure)

Ainsi l'administration d'albumine est plus efficace, pour un même volume, qu'un soluté cristalloïde du fait de la rétention plasmatique de la protéine. Cependant ce pouvoir d'expansion varie selon l'état clinique du patient, notamment selon la perméabilité capillaire, et au cours du temps.

Les études cliniques ne retrouvent pas un pouvoir d'expansion aussi important. Chez le volontaire sain, le pouvoir d'expansion de l'albumine 20 %, 30 minutes après son injection est proche de 2,5. Après 4h, le gain en volume ne représente plus que la moitié du volume administré. En situation inflammatoire aiguë, le pouvoir d'expansion reste quasi-similaire à 30 min, mais après 4h il est considérablement réduit (23-25).

1.1.4.3. Antioxydant

L'albumine est le principal agent antioxydant du plasma. Deux modes d'action de l'albumine sur le statut oxydatif sont rapportés.

L'effet antioxydant primaire qui prévient la formation des espèces réactives de l'oxygène (Reactive Oxygen Species, ROS). Il est dû à la captation de substances pro-oxydantes ou oxydables telles que les métaux libres (Cu, Fe, Co, Ni). Cette captation s'effectue par les portions N-terminales, composées de quatre acides aminés DAHK (Asp-Ala-His-Lys) représentant un site de liaison, et par le site I qui est également un site de liaison à l'hème ou à la bilirubine (Figure 5).

L'effet antioxydant secondaire consiste en la capture et/ou réduction des molécules oxydantes ou oxydées. Il est permis par la présence d'une cystéine en position 34 (Cys34) qui possède un groupement thiol libre assurant de puissantes fonctions anti oxydantes (l'albumine assure 80 % de l'activité thiol plasmatique). L'albumine lie les espèces réactives de l'oxygène et de l'azote (OH., HCL, NO, ONOO-,...) qui sont produites en abondance au cours des états d'inflammation aiguë (7, 10, 26).

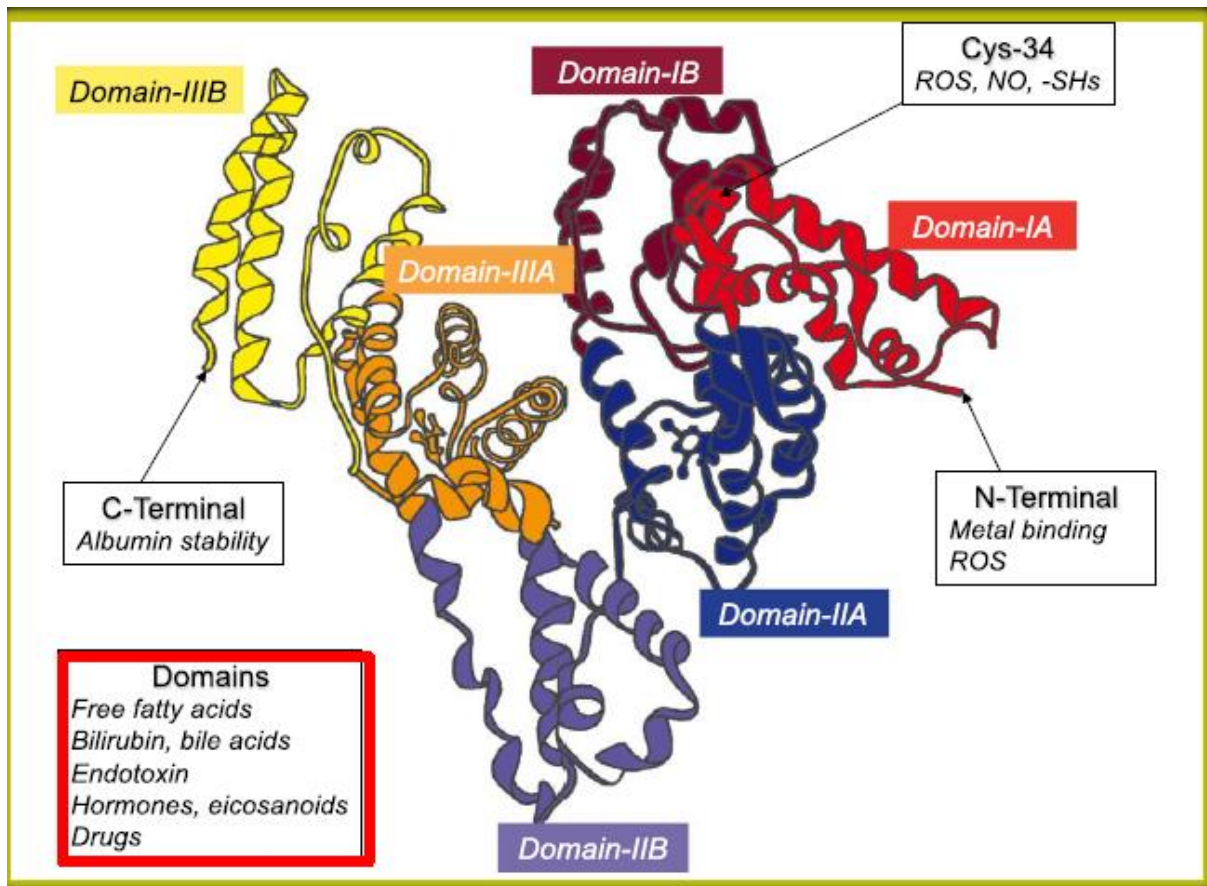


Figure 5 : Structure moléculaire de l'albumine : principaux domaines de liaison d'après Jalan R. et al. (27)

Les différentes propriétés anti oxydantes de l'albumine ont été très bien étudiées aussi bien in vitro que dans de nombreuses conditions générant un stress oxydatif (28, 29). En effet, in vitro il a été démontré que les ROS produites par les polynucléaires neutrophiles stimulés se liaient efficacement à l'albumine (30, 31). In vivo, il a été montré chez l'homme que l'albumine pouvait avoir un effet bénéfique sur la production de ROS chez les patients avec une agression pulmonaire (Acute Lung Injury, ALI) (32) ou un sepsis (33).

Cependant, en conditions pathologiques, l'albumine peut être à l'origine d'un stress oxydatif accru en devenant un catalyseur enzymatique produisant une importante quantité de ROS. En effet l'albumine glyquée favorise la peroxydation lipidique Cuivre dépendante (34). Les différentes solutions d'albumine n'ont pas les mêmes propriétés anti oxydantes (notamment en termes de Cys34 libre) selon leur mode de préparation (35).

1.1.4.4. Immunomodulation

L'albumine n'a pas de récepteur spécifique et n'a donc pas d'action directe sur les leucocytes, mais par la modification des propriétés physico-chimiques du microenvironnement leucocytaire et endothélial, l'albumine a des propriétés immunomodulatrices.

Au cours du choc hémorragique, il a été montré que l'albumine modulait les interactions entre les cellules neutrophiles et les cellules endothéliales. L'administration d'albumine était associée à une diminution de l'adhésion leucocytaire dans les territoires vasculaire mésentérique ou pulmonaire et à une diminution de l'inflammation (36-38). De même, lors d'une atteinte pulmonaire aiguë provoquée par une instillation de LPS (lipopolysaccharides), les dommages pulmonaires et le nombre de neutrophiles ayant infiltré le poumon étaient diminués suite à la perfusion d'albumine (39).

En cas de traumatisme, l'albumine aurait une action sur la moelle osseuse et permettrait également de restaurer un déficit d'hématopoïèse post-traumatique (40).

L'albumine pourrait également réguler les processus inflammatoires en diminuant la synthèse de cytokines proinflammatoires des cellules mononuclées du sang (35). Elle diminue la synthèse de TNF alpha et du facteur C5a du complément, acteurs majeurs de la cascade cytokinique, sans preuve pour l'heure d'un effet direct ou indirect sur les leucocytes/cellules endothéliales. Par ailleurs, l'albumine augmente les taux intracellulaires de glutathion lymphocytaire protégeant ainsi les lymphocytes du stress oxydatif et influe sur le degré d'activation de différents facteurs de transcription nucléaire participant à la réponse inflammatoire, tel le NF-kB (38, 41).

Certains résultats des effets de l'albumine sur la fonction immune sont toutefois discordants. La culture de cellules myéloïdes dans du plasma dilué avec de l'albumine entraîne une diminution de l'expression de molécules d'adhésion (CD11b/CD18) et permet de restaurer l'expression de l'HLA-DR. Elle s'accompagne cependant d'une augmentation massive de la production de ROS intracellulaires due à la chélation des ROS extracellulaires. Ces ROS contribuent au stress oxydatif intracellulaire et pourraient dégrader les fonctions des neutrophiles et monocytes (42).

Enfin, des données récentes montrent que l'albumine influe sur les concentrations et la biodisponibilité de la prostaglandine E2 et pourrait, en diminuant la fraction libre de ce médiateur, jouer un rôle bénéfique lors de la phase précoce des infections (42).

1.1.4.5. Transporteur

L'albumine a également une grande fonction dans le transport de molécules variées (14, 43). Elle sert d'ancre aux molécules chargées positivement ou lipophiles, on la compare souvent à une « éponge ». Cette aptitude est due à sa structure qui lui confère une grande flexibilité et lui permet de s'adapter à différents ligands. Elle permet de transporter ces différents composés et de les protéger d'un catabolisme excessif. Ainsi l'albumine constitue une forme de réserve circulante pour ces molécules liées, sous forme inactives, utilisables dès que détachées de l'albumine.

Il s'agit d'un transporteur essentiel des molécules endogènes telles que les acides gras (AG), de certains cations (Ca^{2+} , Cu^{2+} ...), des hormones thyroïdiennes (Thyroxine ou T4) et stéroïdes, mais également des acides aminés tels que le tryptophane et la cystéine.

L'albumine permet également de véhiculer des substances exogènes, en particulier des médicaments, par l'intermédiaire de 4 sites de fixation. La liaison des différents ligands peut être compétitive pour ces sites de fixation en modifiant l'accessibilité et l'affinité de ces sites par des changements conformationnels de la structure tertiaire de la protéine (44). Par exemple, l'administration d'albumine augmente les effets des diurétiques de l'anse en augmentant leur délivrance dans les tubules rénaux. Des liaisons avec l'albumine se font également, entre autres, pour les benzodiazépines (midazolam, lorazepam, diazepam), les antibiotiques (ceftriaxone, oxacilline), les immunosuppresseurs (tacrolimus) (45). La biodisponibilité et la pharmacocinétique de ces drogues sont étroitement liées à la concentration d'albumine, une diminution de celle-ci va automatiquement entraîner une élévation de la fraction libre du médicament, ce qui peut entraîner un surdosage ou bien à l'inverse diminuer la demi-vie de la molécule en la rendant plus accessible aux enzymes la dégradant (46). La liste des différents types de molécules véhiculées par l'albumine est rappelée dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Différentes molécules transportées par l'albumine d'après Waldmann et al. (14)

Composés	Composés
Hormones / Stéroïdes	Acide gras libre
Cortisol	Acides biliaires
Progestérone	Hématine
Testostérone	Bilirubine
Aldostérone	Drogues
L-Thyroxine	Wafarine
Vitamine D	Digitoxine
Ions	Diazepan
Cuivre (II)	Ibuprofene
Zinc(II)	Indomethacin
Calcium	Acides aminés
Magnésium	L-Tryptophane
Chlorure	L-Cystéine

L'albumine participe également au cycle entéro-hépatique. La bilirubine formée dans la rate est acheminée vers le foie par le biais de l'albumine.

Les principales voies de transport des différents métabolites liés à l'albumine sont schématisées dans la Figure 6 (47).

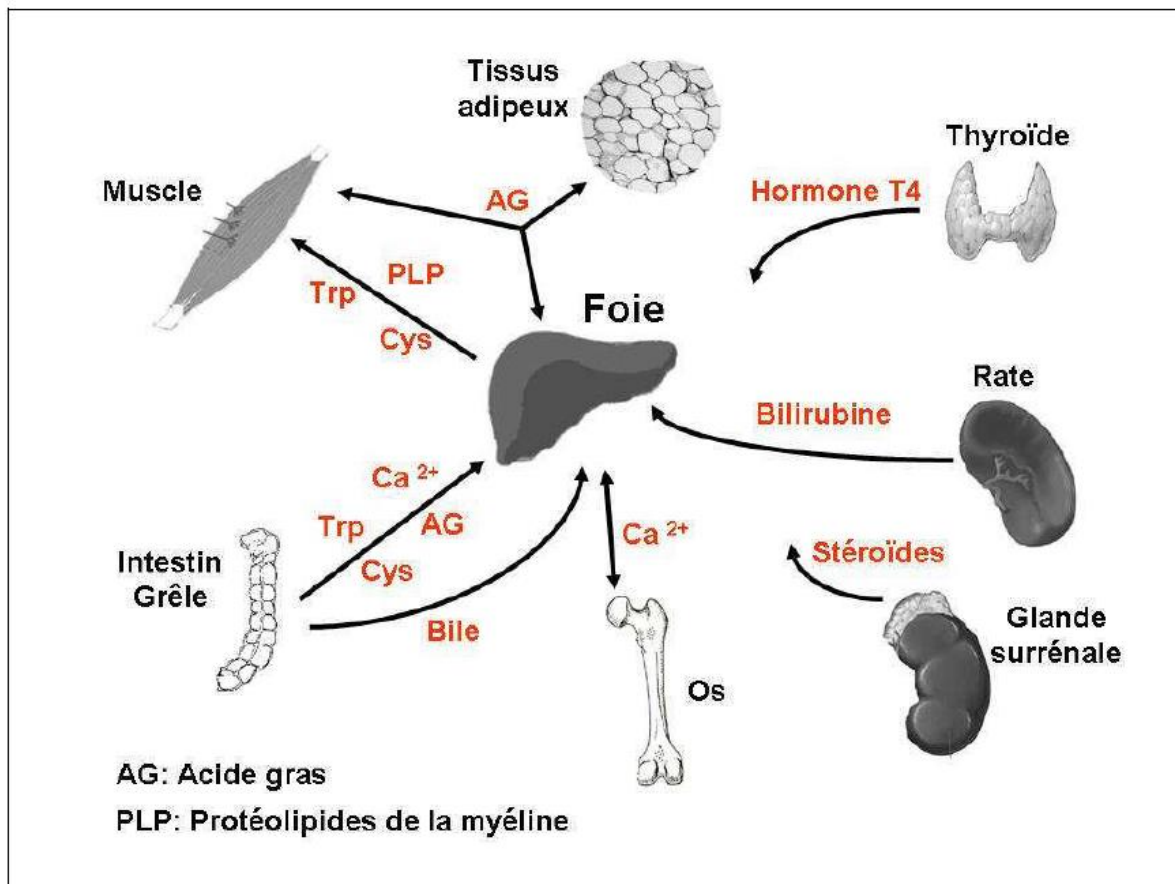


Figure 6 : Les voies de transport des métabolites par l'albumine d'après Peters et al. (47)

1.1.4.6. Détoxifiant

Grâce à ses capacités de fixation et de transport, l'albumine permet de neutraliser des substances toxiques. De nombreuses toxines exogènes sont séquestrées par la protéine et rendues inoffensives pour l'organisme. C'est le cas du benzène qui forme un thioéther, le S-phénylcystéine, avec le seul résidu cystéine réduit (Cys34) (48). Mais également l'aflatoxin G1, un carcinogène largement répandu qui est directement pris en charge par la protéine pour être détruit au niveau du foie (49).

De manière similaire, l'albumine prend en charge la bilirubine, produit de dégradation de l'hémoglobine, qui sous forme libre peut devenir fortement toxique. L'albumine assure son transport jusqu'au foie où elle va être conjuguée à l'acide glucuronique, forme non toxique (44).

La correction de l'hypoalbuminémie permet donc en théorie de restaurer ces fonctions et d'épurer les différents compartiments hydriques de l'organisme des métabolites et toxines générés lors de processus physiologiques ou pathologiques (14).

1.1.4.7. Intégrité de la microcirculation et de la perméabilité capillaire

L'action bénéfique de l'albumine sur l'endothélium vasculaire est en partie liée à un effet direct : l'albumine agit sur l'intégrité des parois vasculaires en diminuant leur perméabilité grâce à sa capacité à se lier à la matrice interstitielle et au sous-endothélium (50-53).

Par ailleurs, l'albumine agit indirectement par le biais de ses propriétés de stabilisation de l'endothélium vasculaire, elle maintient le glycocalyx qui pourrait jouer un rôle déterminant dans le phénomène de fuite capillaire (phénomène dit de « double barrière ») (54, 55).

En effet, l'albumine possède une haute affinité pour le glycocalyx lui offrant ainsi une protection dans les modèles expérimentaux (56, 57). Cette capacité à interagir avec le glycocalyx résulte probablement du fait que la molécule d'albumine porte une charge négative nette dans le plasma au pH physiologique (15, 47).

Le glycocalyx est formé de glycoprotéines, de protéoglycans et de glycolipides. Il est fortement ancré sur la membrane endothéliale grâce à certains de ses constituants protéiques (syndecan,

glypican). Ces protéines sont attachées aux charges négatives des glyco-amino-glypicans dont les principaux sont l'héparane , l'acide hyaluronique et la chondroïtine (Figure 7) (58).

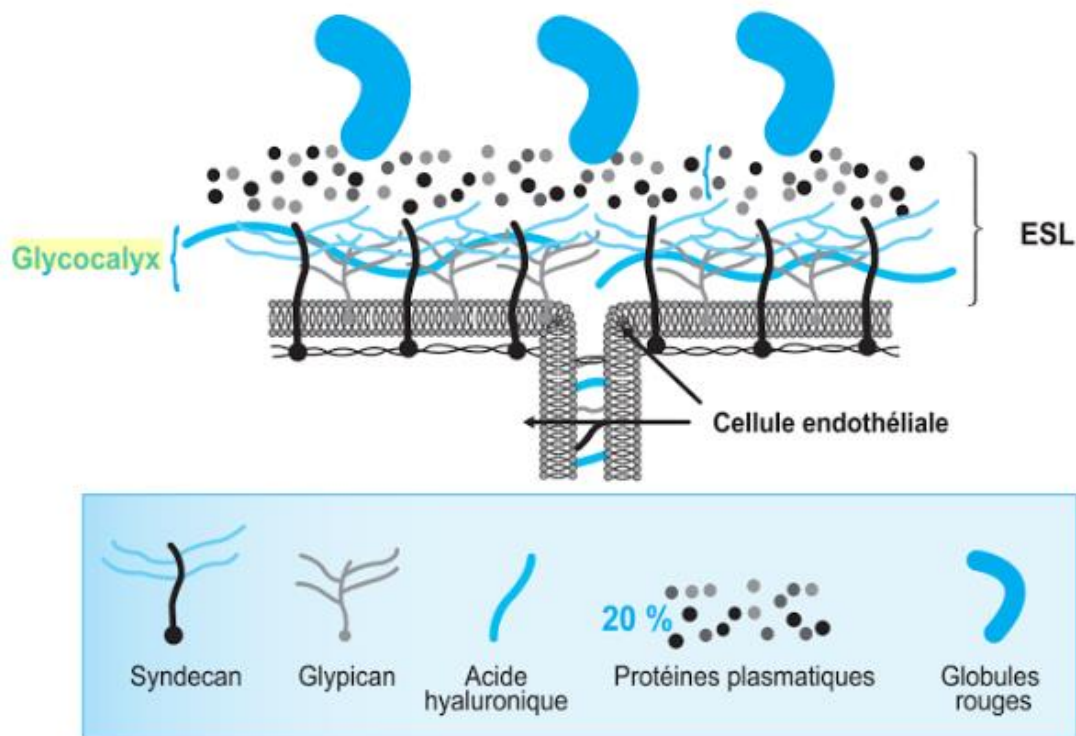


Figure 7 : Représentation schématique de la couche endocapillaire en situation physiologique selon Martin C. (58)

In vivo, le glycocalyx est riche en ions calcium. Les forces électrostatiques entre les ions calcium et les charges négatives des groupes sulfates, des héparanes et de la chondroïtine (portés par les syndecans et les glypicans) protègent la surface des cellules endothéliales (59, 60). Les ions Na^+ , K^+ , et Mg^{2+} sont également attirés par les charges négatives du glycocalyx. Le glycocalyx se présente comme un tampon pour les ions sodium qui stabilisent alors la structure. Les ions Ca^{2+} liés au glycocalyx attirent à leur tour les molécules d'albumine qui portent une charge négative formant ainsi une « double couche ou double barrière » (Figure 8) (61, 62).

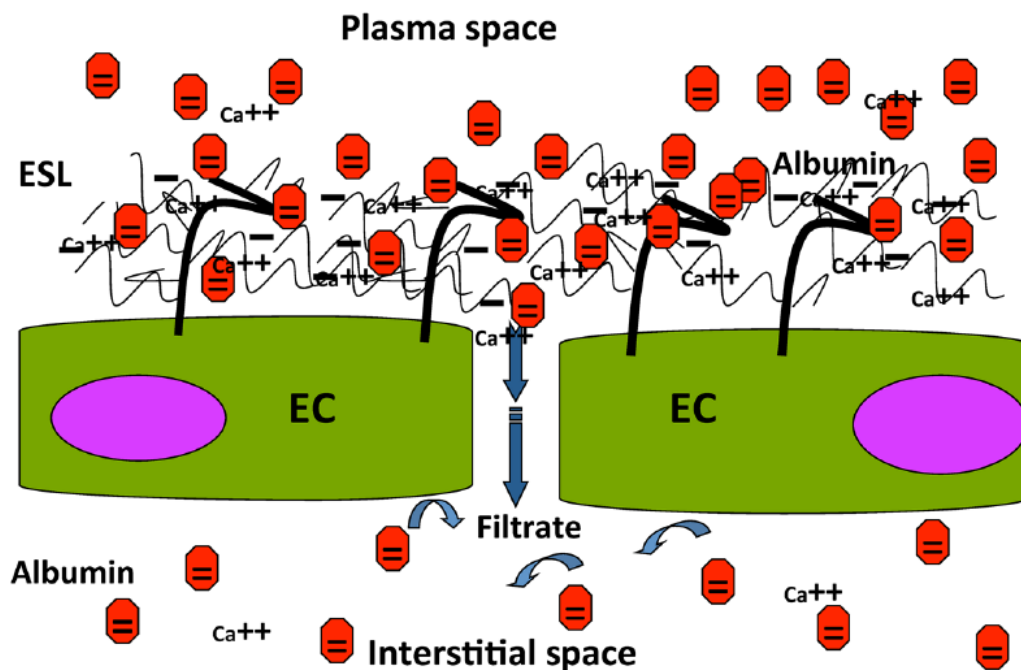


Figure 8 : Représentation de la couche endocapillaire en présence d'albumine d'après Becker et al. (61)

Par ailleurs l'albumine participe à la modulation de la perméabilité membranaire aux macromolécules en inhibant les radicaux libres oxydés et nitrés. L'albumine pourrait également intervenir dans la régulation de la microcirculation en participant au métabolisme du NO et en diminuant l'agrégation plaquettaire et érythrocytaire. Ainsi, il a été montré que l'augmentation de la perméabilité de la microcirculation mésentérique chez des animaux soumis à des endotoxines bactériennes était réduite par l'administration d'albumine (63). Un effet bénéfique sur la perméabilité capillaire par le biais des propriétés anti-inflammatoires de l'albumine a également été suggéré in vitro, mais n'a pas été confirmé dans des modèles in vivo de sepsis (63).

1.1.5. Effets secondaires et précautions

1.1.5.1. Allergie

La perfusion d'albumine peut être responsable de réactions anaphylactique, anaphylactoïde, ou de type frissons-hyperthermie. L'incidence des réactions anaphylactoïdes est faible (0.099% des patients recevant de l'albumine). Les réactions frissons-hyperthermie, liées à la présence d'endotoxines non décelées 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 (17).

1.1.5.2. Transmission de maladie à prions ou virales

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. Cependant l'albumine étant un dérivé d'origine humaine, le risque biologique ne peut pas être considéré comme égal à zéro.

Pour le risque de transmission virale un ensemble de mesures de sécurité est mis en place : sélection des donneurs, test viraux sur chaque don, étapes d'élimination ou d'inactivation virale dans le procédé de développement du produit (17).

1.1.5.3. Insuffisance rénale

Des données concordantes de la littérature, notamment l'étude du groupe CRYCO, montrent qu'il existe un risque d'insuffisance rénale aiguë liée à l'utilisation d'albumine à 20 % chez le patient de réanimation. Ce risque d'insuffisance rénale peut s'expliquer par une augmentation trop importante de la pression oncotique qui s'oppose à la filtration rénale. Ainsi chez le patient hypovolémique, certains recommandent de n'utiliser que les solutions d'albumine iso-oncotiques (64).

1.1.5.4. Trouble de l'hémostase

L'utilisation de l'albumine peut également être associée à des troubles de l'hémostase. L'étude de Bellomo (65) mettait en évidence un allongement du temps de céphaline activée (TCA) 24h après l'administration de solutés d'albumine 4 % (+ 2,7 secondes), ainsi qu'une diminution du nombre de plaquettes due à une hémodilution. Le taux de plaquettes remontait en quelques jours.

1.2. Pratique clinique

En France, l'albumine humaine est un médicament de liste I, il appartient au groupe de médicaments appelés « substituts du plasma et fractions protéiques plasmatiques » et est soumis à une prescription hospitalière. Il est fabriqué à partir de sang humain collecté auprès de donneurs de sang. La prescription et l'administration doivent être effectuées par un médecin dans un établissement de santé ou dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des médicaments aux malades qui y sont traités (66).

1.2.1. Différentes solutions d'albumine

En France, il existe différentes solutions d'albumines prescrites :

- l'albumine 4% : forme légèrement hypo-oncotique, elle contient 40 g d'albumine par litre. Elle est disponible sous forme de flacon de 500 ml (= 20 g d'albumine).
- l'albumine 20% : forme hyper-oncotique contenant 200 g/l. Elle est disponible sous forme de flacon de 100 ml (= 20 g d'albumine).

L'albumine 4% est légèrement hypo-oncotique par rapport au plasma mais ces solutions sont toutes les deux iso-osmolaires, ainsi pour une même quantité d'albumine la solution à 4% apporte cinq fois plus de chlorure de sodium et d'eau (66).

1.2.2. Indications en réanimation

L'hypoalbuminémie est très fréquente en réanimation. L'albuminémie est inférieure à 20 g/l chez 50 à 90% des patients (67-71). En effet les états d'agressions comme les états de choc, les traumatismes sévères, les infections, modifient profondément le métabolisme, la quantité et la concentration d'albumine. Lors des affections aiguës la synthèse hépatique d'albumine est diminuée et son catabolisme est augmenté. De plus l'inflammation est à l'origine d'une dysfonction endothéliale qui provoque une fuite capillaire d'albumine.

Initialement la perfusion d'albumine était utilisée dans le cadre du traitement des états de choc à des fins d'expansion volémique en remplacement des concentrés globulaires et du plasma. Ses indications se sont progressivement étendues aux hypovolémies et/ou hypoprotidémies.

Les solutés d'albumine en pratique clinique sont utilisés dans deux buts différents mais complémentaires. Tout d'abord ils sont employés comme soluté de remplissage : ils corrigent une hypovolémie. Deuxièmement, l'albumine est vue comme un « médicament » grâce à toutes ses propriétés : anti-oxydante, anti-inflammatoire, transporteur, neutralisateur de toxines... (7).

1.2.2.1 Recommandations et indications de l'albumine (72)

En octobre 2000, l'agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) a défini les indications thérapeutiques de l'albumine humaine à usage thérapeutique de la façon suivante : « Restauration et maintien du volume sanguin circulant lorsque la perte de volume a été démontrée, et que l'utilisation d'un colloïde est approprié. Le choix de l'albumine par rapport aux autres colloïdes de synthèse doit dépendre de la situation clinique de chaque patient, en se basant sur les recommandations officielles de chaque pays ».

Se référant aux données actuelles et aux conclusions des deux derniers consensus français en la matière, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) a établi en 2003 les recommandations nationales suivantes :

- Dans le cadre des hypoprotidémies, les indications de l'albumine sont limitées aux pertes massives et prolongées associées à un défaut de synthèse.

- Dans le cadre du remplissage vasculaire, il n'y a pas d'arguments cliniques privilégiant l'albumine par rapport aux autres solutés (cristalloïdes, colloïdes de synthèse).
- Dans les autres cas, l'albumine peut être utilisée lorsqu'il y a contre-indication ou échec aux autres alternatives thérapeutiques.

a) Indications thérapeutiques de l'albumine 4%

- Remplissage vasculaire chez l'adulte et l'enfant, nécessitant l'utilisation d'une solution colloïdale et alors que les colloïdes artificiels sont contre-indiqués ou ont été utilisés à leur posologie maximale, notamment dans les situations suivantes :
 - chez les brûlés graves
 - au cours des échanges plasmatiques
 - chez la femme enceinte
 - dans le syndrome de Lyell
- Au cours d'un remplissage vasculaire chez la femme enceinte en situation de pré-éclampsie, en présence d'une fuite protéique importante, démontrée par une hypoprotidémie.

b) Indications thérapeutiques de l'albumine 20%

- Remplissage vasculaire en présence d'un syndrome œdémateux majeur chez l'adulte et l'enfant, associé à une hypoalbuminémie profonde, notamment dans les situations suivantes :
 - chez les patients de réanimation, en dehors de la phase initiale de remplissage
 - au cours de la réaction du greffon contre l'hôte
- Dans la cirrhose de l'adulte et de l'enfant dans les situations suivantes :
 - ascite tendue ou volumineuse, traitée par paracentèse de volume important (posologie = 8 g/l de volume d'ascite évacuée)
 - infection spontanée du liquide d'ascite (1,5 g/kg d'albumine le jour du diagnostic de l'infection puis 1 g/kg trois jours plus tard)
 - en péri-opératoire de transplantation hépatique

- Au cours d'un remplissage vasculaire chez la femme enceinte en situation de pré-éclampsie, en présence d'une fuite protéique importante, démontrée par une hypoprotidémie.
- Prévention de l'ictère nucléaire du nouveau-né en cas d'hyperbilirubinémie menaçante.
- Hypoalbuminémie profonde et symptomatique chez le nouveau-né et le nourrisson.
- Troubles hémodynamiques du nouveau-né en cas d'hypovolémie non corrigée par le remplissage aux cristalloïdes.
- Maladies congénitales de la bilirubine : hyperbilirubinémies libres menaçantes, notamment la maladie de Crigler-Najjar.

1.2.2.2 Bénéfices et études cliniques en réanimation

Depuis plus de cinquante ans les solutions d'albumine sont utilisées en soins intensifs mais son utilisation est controversée depuis les vingt dernières années (73-78). Des données récentes montrent que dans les centres universitaires aux Etats-Unis, l'administration d'albumine a augmenté en particulier chez les patients ayant un score de gravité élevé (79). A contrario, certains centres ont mis en place des programmes interventionnels pour diminuer l'administration d'albumine (80). L'évolution des pratiques professionnelles concernant l'utilisation d'albumine est probablement influencée par les différentes études cliniques publiées durant ces deux dernières décennies. Les résultats des principales études sont présentés ci-après.

a) Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers (81)

En 1998 compte tenu de l'importance de la littérature sur l'albumine, la Cochrane collaboration publie dans le BMJ une étude très controversée : la Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Il s'agit d'une revue de la littérature qui a pour but de synthétiser les données portant sur l'administration de l'albumine en soins intensifs.

Cette méta-analyse portait sur 30 essais contrôlés randomisés très hétérogènes. Un total de 1419 patients était analysé. Les résultats mettaient en évidence une association entre l'administration d'albumine et une augmentation significative de la mortalité de 6 % (IC 95 : 3-9 %) par rapport aux cristalloïdes. Ces résultats ont été très critiqués (les principaux résultats de l'étude sont détaillés dans la Figure 9), le design de l'étude étant à l'origine de nombreux biais. En effet, ce résultat global associait des données d'études très hétérogènes en taille dont la moitié comptait moins de 30 patients. L'analyse regroupait ces études en trois catégories d'indication de perfusion d'albumine : l'hypovolémie, la réanimation des brûlés, et des situations d'hypoprotidémie. Par ailleurs, les 20 études sur l'hypovolémie, retenues pour la méta-analyse étaient très hétérogènes et pour la majorité d'entre-elles antérieures à 1990 avec des méthodologies extrêmement discutables.

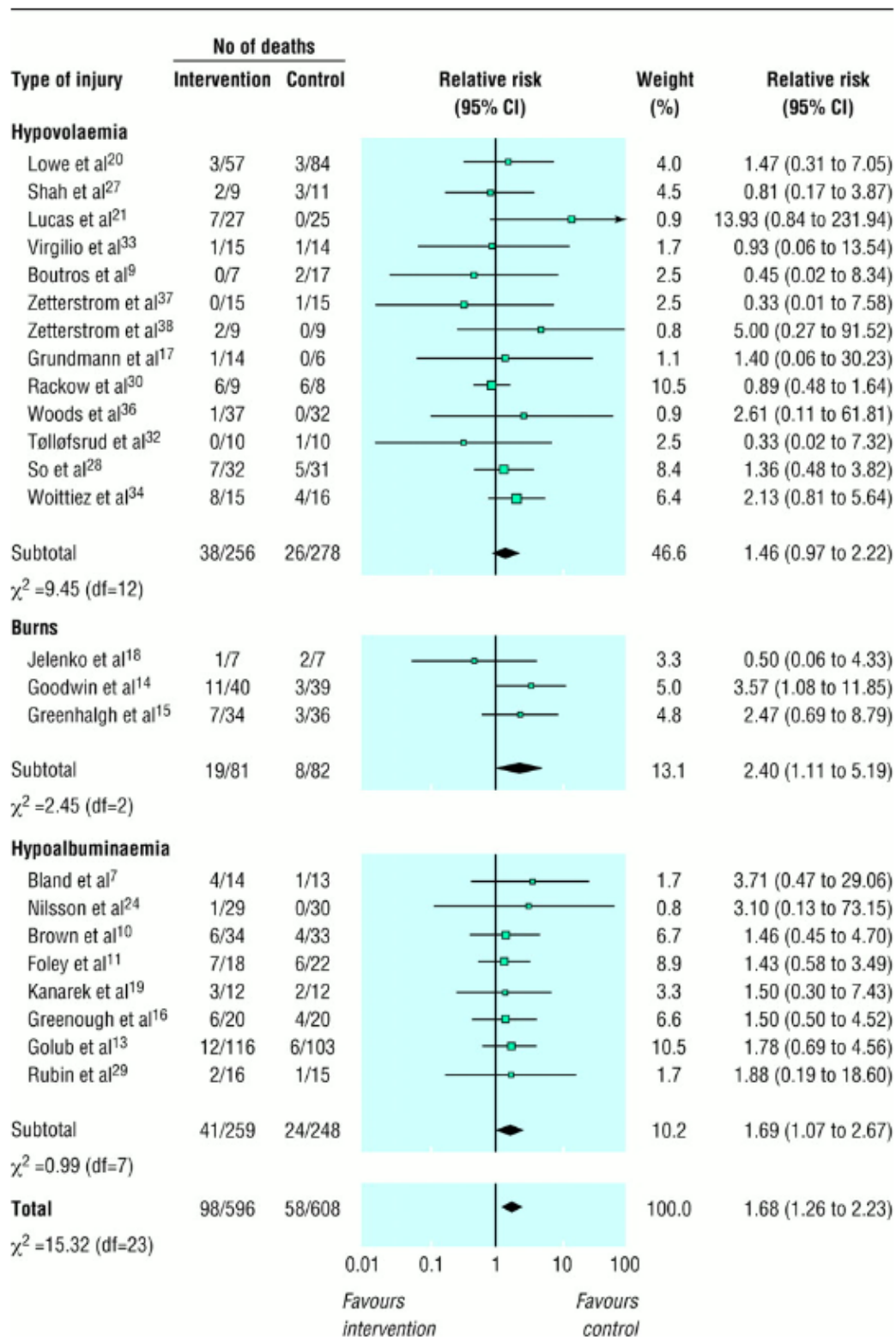


Figure 9 : Résultats de la méta-analyse Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers (81)

b) SAFE (82) (Tableau 2)

En réponse à cette méta-analyse l' « Australia and New Zealand Intensive Care Clinical Trials Group » publie en 2004 l'étude SAFE (pour Saline versus Albumin Fluid Evaluation).

Il s'agit d'une étude de très grande ampleur multicentrique qui a inclus 6997 patients de réanimation (16 services de soins intensifs) randomisés en deux groupes : un groupe recevant du sérum salé isotonique comme soluté de remplissage et un groupe recevant de l'albumine 4 %. Aucune différence de mortalité entre les deux groupes n'a été retrouvée à J28 (20,9 % (Groupe albumine) vs 21,1 % (Groupe SSI), p -value = 0,87). Aucune différence significative n'a non plus été retrouvée sur la durée de séjour, de ventilation mécanique ou d'épuration extra-rénale. Toutefois, l'étude SAFE met en évidence dans une analyse en sous-groupe, un effet protecteur de l'albumine dans le sous-groupe « sepsis sévère » sur le risque relatif de mortalité ($RR = 0,87$; p -value = 0,09) et un effet aggravant sur le sous-groupe « des patients avec un traumatisme associé à des lésions cérébrales » ($RR = 1,36$; p -value = 0,06) sans que ces résultats ne soient significatifs (83).

Tableau 2 : Résultats principaux de l'étude SAFE (82)

Table 3. Primary and Secondary Outcomes.*					
Outcome	Albumin Group	Saline Group	Relative Risk (95% CI)	Absolute Difference (95% CI)	P Value
Status at 28 days — no./total no. (%)					
Dead	726/3473 (20.9)	729/3460 (21.1)	0.99 (0.91 to 1.09)		0.87
Alive in ICU	111/3473 (3.2)	87/3460 (2.5)	1.27 (0.96 to 1.68)		0.09
Alive in hospital†	793/3473 (22.8)	848/3460 (24.5)	0.93 (0.86 to 1.01)		0.10
Length of stay in ICU — days	6.5±6.6	6.2±6.2		0.24 (−0.06 to 0.54)	0.44
Length of stay in hospital — days‡	15.3±9.6	15.6±9.6		−0.24 (−0.70 to 0.21)	0.30
Duration of mechanical ventilation — days	4.5±6.1	4.3±5.7		0.19 (−0.08 to 0.47)	0.74
Duration of renal-replacement therapy — days	0.48±2.28	0.39±2.0		0.09 (−0.0 to 0.19)	0.41
New organ failure — no. (%)‡					0.85§
No failure	1397 (52.7)	1424 (53.3)			
1 organ	795 (30.0)	796 (29.8)			
2 organs	369 (13.9)	361 (13.5)			
3 organs	68 (2.6)	75 (2.8)			
4 organs	18 (0.7)	17 (0.6)			
5 organs	2 (0.1)	0			
Death within 28 days according to subgroup — no./total no. (%)					
Patients with trauma	81/596 (13.6)	59/590 (10.0)	1.36 (0.99 to 1.86)		0.06
Patients with severe sepsis	185/603 (30.7)	217/615 (35.3)	0.87 (0.74 to 1.02)		0.09
Patients with acute respiratory distress syndrome	24/61 (39.3)	28/66 (42.4)	0.93 (0.61 to 1.41)		0.72

c) ALBIOS/EARSS (84, 85) (Tableau 3)

Au vu des résultats de l'étude SAFE dans le sous-groupe « sepsis sévère » deux études ont été entreprises pour vérifier ces résultats : l'étude ALBIOS et l'étude EARSS.

Tout d'abord l'étude ALBIOS (Albumin Italian Outcome in Sepsis) de Caironi et al. a été publiée en 2014. Dans cet essai multicentrique (100 unités de soins intensifs italiennes) 1818 patients étaient randomisés dans 2 groupes, le premier recevant de l'albumine 20% et des cristalloïdes, le deuxième uniquement des cristalloïdes. Le but étant d'évaluer les effets d'une supplémentation systématique par de l'albumine 20 % chez des patients en sepsis et hypoalbuminémiques tant que l'albuminémie restait inférieure à 30 g/l. Dans cet essai, aucune amélioration du pronostic n'a été observée dans le groupe recevant de l'albumine (mortalité à J28 : 31,8 % (albumine) vs 32 % (groupe contrôle), p-value = 0,94). Là encore, aucune différence n'a pu être observée en ce qui concerne la survenue de défaillance rénale ou des besoins en dialyse.

Tableau 3 : Résultats principaux de l'étude ALBIOS (84)

Table 2. Outcomes.				
Outcome	Albumin Group	Crystalloid Group	Relative Risk (95% CI)	P Value
Primary outcome: death at 28 days — no./total no. (%)	285/895 (31.8)	288/900 (32.0)	1.00 (0.87–1.14)	0.94
Secondary outcomes				
Death at 90 days — no./total no. (%)	365/888 (41.1)	389/893 (43.6)	0.94 (0.85–1.05)	0.29
Tertiary outcomes§				
Renal-replacement therapy — no./total no. (%)¶	222/903 (24.6)	194/907 (21.4)		0.11
Acute kidney injury — no./total no. (%)	183/834 (21.9)	190/837 (22.7)		0.71
Duration of mechanical ventilation — days**			—	0.50
Median	6	6		
Interquartile range	2–14	2–13		
Time to suspension of vasopressor or inotropic agents — days††			—	0.007
Median	3	4		
Interquartile range	1–6	2–7		

Puis l'étude EARSS (Early Albumin Resuscitation during Septic Shock) qui n'a pas encore été publiée et dont seul le résumé est disponible. Elle a été conduite par une équipe française dans 29

réanimations (798 patients randomisés) et comparait l'administration de 60 g/l d'albumine (3 perfusions de 100 ml d'albumine 20 %) à du sérum salé isotonique (SSI) (100 ml x 3/j) à la phase précoce du sepsis (dans les 6 premières heures). Cette étude a inclus 792 patients et n'a pas retrouvé de différence sur la mortalité à J28 (24,1 % (albumine) vs 26,3 % (SSI), p-value = 0,43), ni d'effets de l'albumine 20 % sur l'évolution de la créatininémie ou des besoins en dialyse.

d) EASL clinical practice guidelines (86)

L'albumine étant synthétisée par le foie, les hépatopathies sévères sont associées à une hypoalbuminémie. Le traitement par albumine lors des complications de la cirrhose est une des indications les mieux évaluées expérimentalement et par des essais cliniques.

- **Paracentèse**

L'utilisation de l'albumine lors de l'évacuation d'ascite, en particulier d'ascite abondante (> 5 l), a été évaluée dans une méta-analyse incluant 857 patients à partir de 17 études (68). Dans cette analyse, l'albumine avait un effet très favorable sur la survenue des états de choc post-ponction (OR : 0,39 [0,27-0,55]), des hyponatrémies (OR : 0,58 [0,39-0,87]) et sur la mortalité (OR : 0,64 [0,41-0,98]). Devant ces résultats l'EASL recommande l'albumine dans cette indication avec une compensation de l'ordre de 8 g d'albumine par litre d'ascite évacuée (87).

- **Infection du liquide d'ascite**

L'étude de référence est celle de Sort, publiée en 1999 dans le New England Journal of Medicine (88), qui comparait l'administration d'une association d'antibiotiques et d'albumine à l'administration d'antibiotiques seuls chez des malades cirrhotiques atteints d'une infection spontanée du liquide d'ascite. La survenue d'une insuffisance rénale ainsi que la mortalité intra hospitalière et à trois mois étaient significativement réduites dans le groupe recevant de l'albumine en plus des antibiotiques.

Une récente méta-analyse (89) a combiné les résultats de quatre essais randomisés et a 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 étaient inclus dans cette étude), en plus des antibiotiques. Dans cette méta-analyse, incluant au total 288 malades atteints de cirrhose et d'infection spontanée du liquide d'ascite, 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 (88).

- **Syndrome hépato-rénal (SHR)**

La révision du consensus sur le SHR insiste sur l'expansion volémique par albumine (90). Une étude récente a concerné 20 patients atteints de SHR (13 SHR de type 1 et 7 SHR de type 2), elle montrait une amélioration de la survie chez les patients recevant de l'albumine (91).

D'autres études, bien que construites pour évaluer des thérapeutiques multiples, semblent conforter le rôle bénéfique de l'albumine dans le traitement du SHR. Ainsi, Ortega et al. montraient que la terlipressine était plus efficace si elle était associée à l'albumine (92). Sans que le rôle de l'albumine ne soit totalement élucidé, celle-ci semble être un élément-clé du traitement médical du SHR, seule ou en association, et être supérieure aux autres solutés de remplissage (93-95).

1.3. Aspect financier

Le soluté d'albumine est une thérapeutique très onéreuse.

Par exemple le VIALABEX® (spécialité retenue au marché des Hospices Civils de Lyon) coûte : 7,402 euros HT par gramme quelle que soit la concentration des flacons. C'est-à-dire que par flacon (4% ou 20%) le prix unitaire revient à 148,04 euros HT.

Dans le contexte médico-économique actuel qui est de diminuer les dépenses de santé sans altérer la qualité des soins ni la sécurité des patients, éviter la surconsommation de soluté d'albumine apparaît donc comme un enjeu non négligeable.

Plusieurs études se sont notamment intéressées à ce sujet. L'étude de Lyu et al. (96) incluait 22000 patients de 8 services de soins intensifs sur près de 3 ans. Elle s'intéressait à l'économie faite en limitant l'utilisation d'albumine sans augmenter la mortalité. En réduisant de 37% la consommation, 2,5 millions de dollars US ont pu être économisés. Une autre étude de 2017 portait sur 1400 patients de chirurgie cardiaque dont l'administration d'albumine était restreinte, elle a montré une réduction des coûts de 45000 dollars US sur 13 mois (97). Il apparaît que la réduction des prescriptions d'albumine peut engendrer un impact économique très important.

1.4. Objectifs de l'étude

Dans le but d'améliorer la qualité des prescriptions de perfusion d'albumine, nous avons mis en place dans notre service de réanimation chirurgicale un guide de prescription pour le clinicien. Les indications retenues sont basées sur les données de la littérature et sur les recommandations des sociétés savantes.

1.4.1. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer si la mise en place d'un protocole de rationalisation de la prescription d'albumine dans un service de réanimation permettait d'améliorer la qualité des prescriptions, définie par l'adhésion au protocole.

1.4.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient :

- d'évaluer si cette modification des prescriptions avait une incidence sur la mortalité des patients et sur la morbidité rénale (augmentation du nombre d'épuration extra-rénale).
- d'évaluer l'évolution du nombre de prescriptions, leurs caractéristiques, ainsi que les coûts engendrés par la perfusion d'albumine.

2. MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive, monocentrique, de type « avant/après », menée dans un service de réanimation chirurgicale comportant quinze lits, dans un centre hospitalo-universitaire (Réanimation pavillon G, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France).

Un plan d'amélioration des pratiques professionnelles portant sur la prescription d'albumine a été mis en place dans ce service le 1^{er} septembre 2016. Les deux périodes étudiées sont les 10 mois précédents (période 1 : 1/11/15 au 31/08/16) et les 10 mois suivants (période 2 : 1/09/16 au 30/06/17) la mise en place de ce protocole.

Cette étude a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes Sud-Est II. Une fiche de déclaration a également été déposée à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.

2.1 Inclusion des patients

Durant ces deux périodes, tous les patients du service bénéficiant d'une perfusion d'albumine 4 % ou 20 % étaient inclus. Un même patient pouvait avoir plusieurs perfusions sur la durée de son séjour. Nous avons pour cela collaboré avec la pharmacie de l'Hôpital Edouard Herriot, qui a extrait de ses données l'intégralité des prescriptions d'albumine 4 % ou 20 % dont la demande émanait du service de réanimation du pavillon G.

2.2 Plan d'amélioration des pratiques

Un plan d'amélioration des pratiques a été mis en œuvre au 1^{er} septembre 2016. Il s'agissait d'un protocole de rationalisation de prescription de perfusion d'albumine 4 % ou 20 %. Il a été établi après une revue de la littérature récente, permettant d'identifier d'une part les situations où la

supplémentation en albumine a fait preuve de son efficacité et d'autre part l'application des avis de conférence d'expert.

Le protocole d'aide à la prescription de perfusion d'albumine était le suivant :

a) Chez les patients cirrhotiques

- *Paracentèse :*

- En cas de volume < 5000 ml : cristalloïdes OU albumine (8 g/l d'ascite). (**Grade 1B**)

Par extrapolation des résultats bénéfiques de la supplémentation en albumine pour les paracentèses de grand volume l'albumine pourrait être le soluté de choix, sans preuves robustes (86).

- En cas de volume > 5000 ml : albumine 20 % (8 g/l d'ascite). (**Grade 1A**)

Diminution des dysfonctions circulatoires post paracentèse, des hyponatrémies et de la mortalité en comparaison aux autres solutés utilisés. Perfusion d'albumine 20 % en IVL selon la quantité évacuée (86, 87, 98-100).

- *Infection spontanée de liquide d'ascite :*

Albumine 1,5 g/kg à J1 et 1 g/kg à J3. (**Grade 1A**)

Diminution de la survenue de syndrome hépatorénal, d'autant plus que le patient est à risque (créatinine plasmatique $\geq 88 \mu\text{mol/l}$ ou bilirubinémie $\geq 66 \mu\text{mol/l}$) (86).

- *Syndrôme hépato-rénal :*

- Albumine 1 g/kg à J1.
 - Albumine 20 à 40 g/j jusqu'à réponse clinique complète (créatinine $\leq 133 \mu\text{mol/l}$) **ou** 14 jours maximum. (**Grade 1A**)

Le SHR est défini par la présence des critères suivants : 1) cirrhose avec ascite, 2) créatinine $> 133 \mu\text{mol/l}$, 3) absence d'hypovolémie (arrêt des diurétiques ≥ 2 jours, remplissage vasculaire 1 g/kg albumine), 4) pas de drogues néphrotoxiques, 5) pas néphropathies autres (protéinurie $< 0,5 \text{ g/j}$,

échographie rénale normale, pas d'hématurie). Schéma de traitement validé pour les SHR de type 1 (> 100 % d'augmentation de la créatininémie et > 221 µmol/l) et les SHR de type 2 sévères (86, 94).

b) Dans les états de chocs

- *Hémorragique :*

Il est recommandé de ne pas utiliser l'albumine lors de la prise en charge initiale du patient en choc hémorragique (**Grade A+**) (101).

- *Septique :*

- L'albumine n'est pas recommandée en première ligne de remplissage vasculaire (Grade 2C).
- Il semble raisonnable de fixer un seuil à < 20 g/l pour l'administration d'albumine.
- Il semble raisonnable de fixer un seuil de protidémie à < 35 g/l pour l'administration d'albumine.
- Un schéma de perfusion de 60 g/j pendant 24 à 48h peut être proposé.

Pas de preuves robustes en faveur d'une supériorité de l'albumine en comparaison des cristalloïdes à la phase initiale de réanimation du choc septique. Le seuil de 20 g/l est classiquement retenu comme permettant de maintenir une pression oncotique suffisante pour limiter la création d'œdème mais sur des capillaires sains. Il n'y a pas de preuves robustes pour soutenir cette valeur seuil (84, 102, 103).

c) Dans d'autres situations

- *Syndrome de détresse respiratoire aigüe :*

Pas d'indication de perfusion d'albumine (hors critères classiques mentionnés ci-dessus).

La perfusion d'albumine systématique permet une amélioration des paramètres d'oxygénation mais sans effet sur la mortalité (82, 104)

- *Syndrome du compartiment abdominal* :

Pas d'indication de perfusion d'albumine (hors critères classiques mentionnés ci-dessus) (105).

- *Traumatisme crânien grave* :

Pas d'indication de perfusion d'albumine (hors critères classiques mentionnés ci-dessus).

L'albumine aurait même plutôt un effet délétère (surtout à 4 %) d'après les résultats de l'étude SAFE pour le sous-groupe des patients ayant un traumatisme crânien (82).

Un document détaillant ce protocole a été envoyé par mail à tous les médecins seniors et tous les internes du service, pour assurer sa diffusion au 1^{er} septembre 2016. Par ailleurs le protocole a été mis à disposition sur le serveur en ligne du département d'anesthésie-réanimation (document en annexe 1).

2.3. Recueil des données

2.3.1. Données en lien avec la prescription d'albumine

Pour chaque prescription d'albumine l'analyse du dossier informatisé du patient (Cristal-Net, Intellispace Critical Care and Anesthesia, Philips®, Programme de Médicalisation du Système d'Information) permettait de recueillir :

2.3.1.1 Données concernant le patient :

a) **données démographiques** : âge, sexe, Indice de Masse Corporelle (IMC)

b) **type d'admission** : médicale, chirurgie urgente, chirurgie programmée, traumatisé sévère

c) **comorbidités** :

- cardiovasculaires : hypertension artérielle, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque congestive (antécédents d'œdème aigu pulmonaire), FEVG < 50%, artériopathie oblitérante du membre inférieur en fonction du stade (classification de Leriche et Fontaine détaillée en annexe 4) (106).

- respiratoires : broncho-pneumopathie chronique obstructive selon le stade (classification selon GOLD détaillée en annexe 5) (107), oxygénothérapie au long cours.
 - néphrologiques : insuffisance rénale chronique selon le stade (classification selon l'HAS détaillée en annexe 6) (108), épuration rénale chronique.
 - métaboliques : obésité ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), diabète de type 1 ou 2
 - hépatologiques : cirrhose (alcoolique, NASH, virale, ou autres), antécédent de décompensation oedémato-ascitique ou hémorragique.
 - immunodépression : infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine au stade de Syndrome d'Immuno-Déficience Acquise, $\text{CD4} < 500/\text{mm}^3$, transplantation d'organe solide, hémopathie maligne, chimio-radiothérapie en cours, traitement immunosuppresseurs, corticothérapie depuis au moins un mois
- d) score de gravité :** Indice de Gravité Simplifié 2 (IGS 2, score détaillé en annexe 2) (109), score SOFA (score détaillé en annexe 3) (110) à l'admission et au moment de la première perfusion d'albumine.
- e) défaillance d'organe :** recours à la ventilation mécanique invasive ou non invasive, aux catécholamines (noradrénaline, adrénaline, dobutamine), épuration extra-rénale (HDI, CVVHD), le score de Glasgow hors sédation, à l'admission et au moment de la première perfusion d'albumine.
- f) séjour compliqué :** d'un choc septique ou d'un syndrome de détresse respiratoire aigu.
- g) paramètres biologiques :** à l'admission et au moment de la première perfusion d'albumine (protidémie, albuminémie, pH, lactatémie, créatininémie, bilirubinémie, transaminases, TP, facteur V, hémoglobine, plaquettes).
- h) paramètres cliniques :** à l'admission et au moment de la première perfusion d'albumine (fréquence cardiaque, pression artérielle moyenne, saturation en oxygène, FiO_2 , PEP, diurèse, remplissage vasculaire (Sérum salé isotonique, Ringer lactate) transfusion, présence ou non d'une sédation).

i) **durée de séjour** : en réanimation et dans les services des Hospices civils de Lyon

j) **mortalité** : en réanimation et dans les services des Hospices civils de Lyon

2.3.1.2 Données concernant la prescription d'albumine

a) **paramètres biologiques** : à l'admission et au moment de la première perfusion d'albumine (albuminémie et protidémie)

b) **adhésion au protocole défini**

c) **type de perfusion d'albumine** : 500 ml à 4 % ou 100 ml à 20 %.

d) **quantité d'albumine** administrée durant le séjour

Le nombre de prescriptions d'albumine a été rapporté au nombre de prescriptions pour 100 jours d'hospitalisation. Cette expression des résultats est habituellement utilisée pour évaluer la consommation d'antibiotiques dans les établissements de santé (111). En ce qui concerne la consommation d'albumine il n'existe pas de forme d'expression particulière reconnue. Par analogie nous avons décidé d'exprimer la consommation d'albumine de la même façon.

e) **coût total** des prescriptions de perfusion d'albumine.

2.3.2. Données en lien avec la population totale admise en réanimation sur les périodes étudiées

Pour appréhender au mieux l'effet de la mise en place de ce protocole de rationalisation de prescription de perfusion d'albumine, nous avons analysé dans un deuxième temps la population totale des patients admis en réanimation durant les deux périodes d'intérêt.

Pour chaque patient ont été recueillis, via le dossier informatisé, le score IGS 2, le score de SOFA, la durée de séjour, la mortalité, le recours aux aminos, à l'épuration extra rénale ou à la ventilation mécanique invasive.

2.4. Analyses statistiques

La distribution des variables continues était évaluée par un test de Shapiro-Wilk. Les variables présentant une distribution normale sont exprimées en moyenne $\pm$ écart-type et comparées avec un test T de Student. Les variables de distribution non normale sont exprimées en médiane [intervalle interquartile Q1-Q3] et comparées avec un test de rang de Wilcoxon.

Les variables catégorielles sont exprimées en n (%) et comparées avec un test du Chi-2 ou un test de Fisher selon les effectifs des tableaux de contingence.

Une p-value $< 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

L'ensemble de ces analyses a été réalisé à l'aide du logiciel R (R Development Core Team (2010). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>).

3. RESULTATS

3.1. Nombre de prescriptions

Durant la première période (du 1er novembre 2015 au 31 août 2016), 275 albumines ont été prescrites, pour 4054 journées d'hospitalisation, soit 6,8 albumines pour 100 journées d'hospitalisation. Durant la deuxième période (c'est-à-dire après la mise en place du protocole, du 1er septembre 2016 au 30 juin 2017), 203 albumines ont été prescrites, pour 4293 journées d'hospitalisation, soit 4,7 albumines pour 100 journées d'hospitalisation (Figure 10). Soit une réduction de 31 % statistiquement significative (p -value = 0,0001).

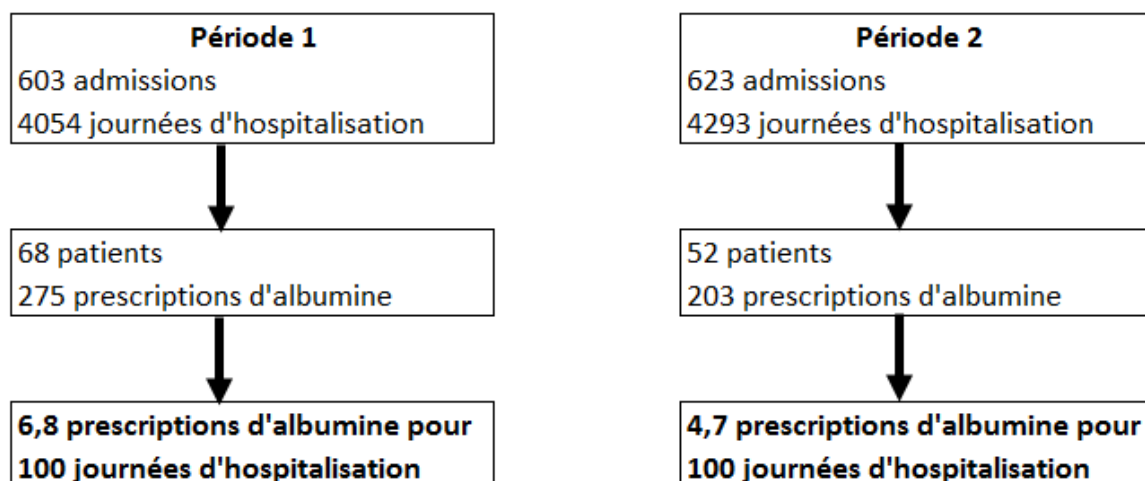


Figure 10 : Diagramme de flux

3.2. Caractéristiques des patients ayant reçu de l'albumine

Le détail des caractéristiques des patients ayant reçu de l'albumine est résumé dans les tableaux ci-dessous (Tableaux 4 à 6). Les deux populations (période 1 et période 2) sont comparables. Nous ne retrouvons pas de différence significative en ce qui concerne les caractéristiques démographiques, les comorbidités, les défaillances d'organe, les paramètres cliniques, les paramètres biologiques, la durée de séjour et la mortalité.

Le jour de l'administration de la première albumine était très tôt dans le séjour : la médiane était à J2 (intervalle interquartile [2-4]). Le remplissage vasculaire correspond au remplissage vasculaire durant les 24 premières heures en réanimation.

Tableau 4 : Caractéristiques générales des patients ayant reçu de l'albumine

	Population totale	Période 1	Période 2	p-value
Patients	120	68	52	
Age (années)³	59,6 ± 16,8	59,4 ± 16,7	59,9 ± 17,1	0,89
Hommes¹	71 (59,2)	38 (55,9)	33 (63,5)	0,40
BMI (kg/m²)	26 [24-30]	26 [23-29]	27 [24-32]	0,32
Motif d'admission¹ :				
Chirurgie urgente	49 (40,8)	30 (44,1)	19 (36,5)	0,40
Chirurgie réglée	10 (8,3)	7 (10,3)	3 (5,8)	0,51
Traumatologie	25 (20,8)	11 (16,2)	14 (26,9)	0,15
Médecine	36 (30,0)	20 (29,4)	16 (30,8)	0,87
Co-morbidités¹ :				
Cardiovasculaire :				
HTA	53 (44,2)	33 (48,5)	20 (38,5)	0,27
FA	16 (13,3)	10 (14,7)	6 (11,5)	0,61
ICC	5 (4,2)	2 (2,9)	3 (5,8)	0,65
FE<50%	12 (10,0)	4 (5,9)	8 (15,4)	0,12
AOMI stade III	2 (1,7)	1 (1,5)	2 (3,8)	1,00
AOMI stade IV	8 (6,7)	6 (8,8)	1 (1,9)	0,46
Respiratoire :				
BPCO grade III	4 (3,3)	2 (2,9)	2 (3,8)	1,00
BPCO grade IV	2 (1,7)	2 (2,9)	0 (0,0)	0,50
O2 au long cours	2 (1,7)	2 (2,9)	0 (0,0)	0,50
Néphrologique :				
IRC stade II	5 (4,2)	4 (5,9)	1 (1,9)	0,39
IRC stade III	3 (2,5)	1 (1,5)	2 (3,8)	0,58

EER chronique	2 (1,7)	1 (1,5)	1 (1,9)	1,00
Métabolique				
Diabète	25 (20,9)	14 (20,6)	11 (21,1)	1,00
Obésité	36 (30,0)	18 (26,5)	18 (34,6)	0,33
Hépatologique				
Cirrhose OH	6 (5,0)	3 (4,4)	3 (5,8)	0,18
Cirrhose NASH	5 (4,2)	4 (5,9)	1 (1,9)	0,39
Décompensation OE-A	9 (7,5)	4 (5,9)	5 (9,6)	0,50
Décompensation hémorragique	11 (9,2)	6 (8,8)	5 (9,6)	1,00
Immunodéficience				
VIH stade SIDA	1 (0,8)	1 (1,5)	0 (0,0)	1,00
corticothérapie	9 (7,5)	7 (10,3)	2 (3,8)	0,30
chimiothérapie	13 (10,8)	7 (10,3)	6 (11,5)	0,82
cancer solide	16 (13,3)	8 (11,8)	8 (15,4)	0,56
hémopathie maligne	7 (5,8)	4 (5,9)	3 (5,8)	1,00
Choc septique¹	47 (39,2)	29 (42,6)	18 (34,6)	0,37
SDRA¹	10 (8,3)	7 (10,3)	3 (5,8)	0,51
Score de gravité à J1³				
IGS2	58 ± 20	58 ± 19	57 ± 20	0,90
SOFA score à J1	10 ± 4	10 ± 5	10 ± 4	0,61
J albumine (jours)²	2 [1-4]	2 [1-4]	2 [2-4]	0,72
DDS en réa (jours)²	9 [4-19]	10 [4-22]	8 [4-18]	0,89
DDS totale (jours)²	0 [0-22]	0 [0-21]	0 [0-22]	0,67
Mortalité en réanimation¹	50 (41,7)	30 (44,1)	20 (38,5)	0,62
Mortalité durant l'hospitalisation¹	60 (0,50)	35 (0,51)	25 (0,48)	0,51

¹ : n (%)

² : médiane [Intervalle interquartile]

³ : moyenne ± écart-type

⁴ : jours d'administration de la perfusion d'albumine par rapport à l'admission en réanimation

Tableau 5 : Caractéristiques des défaillances le jour de l'admission

	Population totale	Période 1	Période 2	p-value
Défaillance d'organe¹				
Noradrénaline	98 (81,7)	55 (80,9)	43 (82,7)	0,80
Dobutamine	12 (10,0)	8 (11,8)	4 (7,7)	0,55
Adrénaline	14 (11,7)	8 (11,8)	6 (11,5)	0,97
Ventilation Mécanique	91 (75,8)	53 (77,9)	38 (73,1)	0,54
Ventilation Non Invasive	12 (10,0)	8 (11,8)	4 (7,7)	0,55
EER CVVHD	40 (33,3)	22 (32,4)	18 (34,6)	0,79
EER HDI	2 (1,7)	1 (1,5)	1 (1,9)	1,00
GCS ²	3 [3-14]	3 [3-14]	3 [3-13]	0,67
Sédation	85 (70,8)	47 (69,1)	38 (73,1)	0,64
Paramètres biologiques²				
Albumine (g/l) ³	21 ± 7	21 ± 6	22 ± 8	0,35
Protide (g/l) ³	45 ± 13	46 ± 13	44 ± 12	0,33
Lactates (mmol/l)	3,4 [2,4-5,8]	3,7 [2,4-5,4]	3,3 [2,2-6,0]	0,86
pH ³	7,28 ± 0,1	7,29 ± 0,1	7,26 ± 0,2	0,28
Créatinine (μmol/l)	99 [72-157]	98 [72-146]	101 [78-164]	0,55
Bilirubine (μmol/l)	21 [16-40]	20 [15-38]	23 [17-43]	0,36
ASAT (UI/l)	117 [44-426]	119 [41-441]	108 [55-329]	0,99
ALAT (UI/l)	121 [51-660]	171 [45-1036]	92 [58-422]	0,43
TP (%) ³	55 ± 20	57 ± 21	52 ± 18	0,24
Facteur V (%)	39 [22-73]	36 [15-65]	42 [34-71]	0,37
Hg (g/dl)	100 [86-116]	101 [86-115]	98 [86-116]	0,86
Plaquettes (G/l)	189 [117-307]	209 [138-326]	171 [112-258]	0,11
Paramètres cliniques²				
FC (bpm) ³	110 ± 20	109 ± 19	112 ± 22	0,44
PAM (mmHg)	70 [60-75]	67 [60-75]	70 [65-75]	0,62
SpO ₂ (%)	98 [96-99]	98 [96-99]	98 [96-100]	0,82
FiO ₂ (%)	40 [30-50]	40 [30-50]	35 [30-47]	0,38
PEP (mmHg)	6 [5-7]	6 [5-7]	5 [5-7]	0,98
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg) ³	281 ± 120	287 ± 125	273 ± 114	0,59
Diurèse (ml)	900[250-1400]	800[250-1400]	1000[400-1500]	0,44
Thérapeutiques²				
RV : RL (ml)	2000[1000-3000]	2000[500-3500]	2500[1000-3000]	0,86
RV : SSI (ml)	0[0-500]	0[0-500]	0[0-500]	0,81
Transfusions	0 [0-2]	0 [0-2]	0 [0-2]	0,75

¹ : n (%)

² : médiane [Intervalle interquartile]

³ : moyenne ± écart-type

Tableau 6 : Caractéristiques des défaillances le jour d'administration de la 1ère albumine

	Population totale	Période 1	Période 2	p-value
Défaillance d'organe¹				
Noradrénaline	97 (80,8)	51 (75,0)	46 (88,5)	0,06
Dobutamine	12 (10,0)	7 (10,3)	5 (9,6)	0,90
Adrénaline	18 (15,0)	10 (14,7)	8 (15,4)	0,92
Ventilation Mécanique	97 (80,8)	58 (85,3)	39 (75,0)	0,16
Ventilation Non Invasive	14 (11,7)	8 (11,8)	6 (11,5)	0,97
EER CVVHD	53 (44,2)	31 (45,6)	22 (42,3)	0,72
EER HDI	4 (3,3)	4 (5,9)	0 (0,0)	0,13
GCS ²	3 [3-12]	3 [3-9]	3 [3-14]	0,22
Sédation	86 (71,7)	52 (76,5)	34 (65,4)	0,18
Paramètres biologiques²				
Albumine (g/l) ³	19 ± 6	19 ± 5	19 ± 7	0,50
Protide (g/l) ³	43 ± 12	43 ± 13	42 ± 12	0,39
Lactates (mmol/l)	3,3 [2,0-7,1]	3,3 [2,3-7,5]	3,5 [2,0-7,1]	0,67
pH ³	7,28 ± 0,1	7,28 ± 0,1	7,28 ± 0,2	0,87
Créatinine (μmol/l)	108 [71-176]	113 [72-180]	107 [70-162]	0,54
Bilirubine (μmol/l)	23 [15-50]	23 [17-45]	23 [14-67]	0,83
ASAT (UI/l)	61 [28-274]	70 [28-284]	55 [28-112]	0,68
ALAT (UI/l)	72 [28-423]	105 [30-619]	53 [28-250]	0,33
TP (%) ³	50 ± 20	52 ± 22	48 ± 18	0,37
Facteur V (%)	36 [16-50]	26[10-39]	41 [25-54]	0,08
Hg (g/dl)	88 [78-103]	88 [76-103]	89 [80-104]	0,33
Plaquettes (G/l)	157 [99-290]	178 [102-299]	131 [98-251]	0,32
Paramètres cliniques				
FC (bpm) ³	110 ± 20	108 ± 19	113 ± 21	0,17
PAM (mmHg)	65 [60-75]	65 [60-75]	65 [65-75]	0,53
SpO ₂ (%)	98 [95-99]	98 [96-99]	98 [95-99]	0,61
FiO ₂ (%)	40 [30-50]	40 [30-50]	33 [25-50]	0,17
PEP (mmHg)	6 [5-7]	6 [5-7]	6 [5-8]	0,95
P/F (mmHg) ³	264 ± 116	255 ± 113	278 ± 120	0,35
Diurèse (ml)	800[200-1400]	600[100-1000]	900[300-1500]	0,12
RV : RL (ml)	2000[500-3000]	1800[500-3000]	2000[350-3000]	0,66
RV : SSI m(l)	0[0-500]	0 [0-500]	0 [0-0]	0,18
Transfusions	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0,20

¹ : n (%)

² : médiane [Intervalle interquartile]

³ : moyenne ± écart-type

3.3. Descriptions des prescriptions d'albumine

3.3.1. Evolution des prescriptions

Le taux d'adhésion au protocole pour la population totale était très élevé à 80,9 % durant la période 1 et 84,6 % durant la période 2. Il n'existait pas de différence significative entre les deux périodes (p-value = 0,85).

Pour les patients atteints de cirrhose le taux d'adhésion au protocole était de 100 % sur les deux périodes quelle que soit l'indication de la prescription d'albumine : compensation de ponction de liquide d'ascite, infection de liquide d'ascite ou un syndrome hépato-rénal.

En ce qui concerne les syndromes œdémateux majeurs associés à un choc septique le taux d'adhésion au protocole était de 82,8 % durant la période 1 et de 83,3 % durant la période 2.

Pour les syndromes œdémateux majeurs non associés à un choc septique le taux d'adhésion au protocole était le plus bas avec 73,5 % durant la période 1 et remontait à 82,1 % durant la période 2.

La Figure 11 représente les taux d'adhésion au protocole selon l'indication des prescriptions.

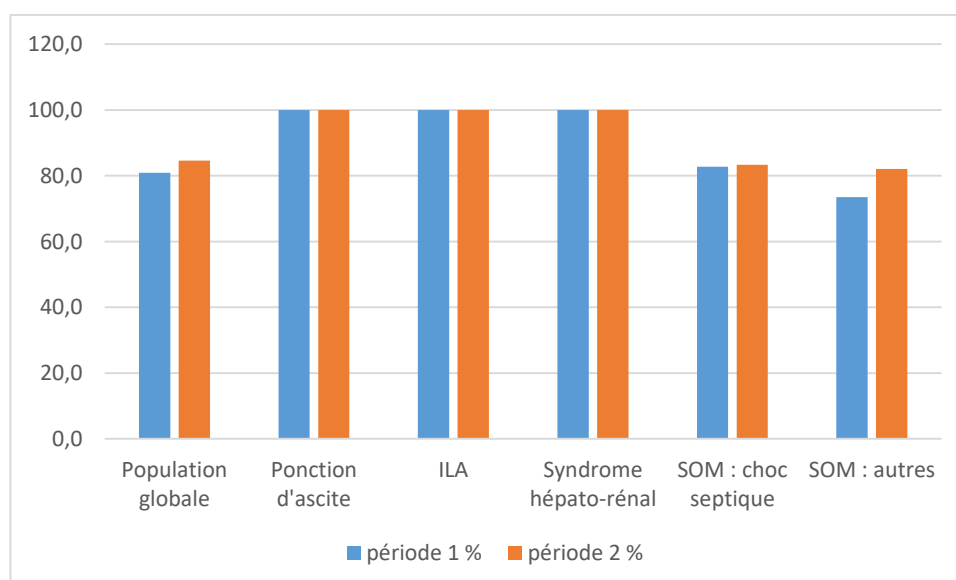


Figure 11 : Adhésion au protocole de prescription d'albumine selon l'indication et la période

Sur les 120 patients ayant reçu de l'albumine, 99 étaient conformes au protocole contre 21 non conformes. Le détail des indications des prescriptions d'albumine est résumé dans le Tableau 7.

Près de 90 % des indications de prescription d'albumine étaient représentées par les syndromes œdémateux majeurs associés à une hypoalbuminémie (< 20 g/l) et/ou une hypoprotidémie (< 35 g/l), avec environ 30 % d'entre elles en rapport avec un choc septique. Les 10 % restantes étaient celles prescrites dans le cadre d'une cirrhose les différentes indications (paracentèse, infection du liquide d'ascite, syndrome hépato-rénal) ayant des taux similaires.

Tableau 7 : Indications des prescriptions d'albumine selon la période

Etiologie	Total	Période 1	Période 2	p-value
Adhésion au protocole totale	99 (82,5)	55 (80,9)	44 (84,6)	0,37
Ponction d'ascite	5 (4,2)	3 (4,4)	2 (3,8)	1
ILA	4 (3,3)	1 (1,5)	3 (5,8)	1
Syndrome hépato-rénal	4 (3,3)	1 (1,5)	3 (5,8)	1
SOM* : Choc septique	39 (32,5)	24 (35,3)	15 (28,8)	0,24
SOM* : Autres	48 (40)	25 (36,8)	23 (44,2)	0,81
Non conforme	21 (17,5)	13 (19,1)	8 (15,4)	0,37

n (%)

*SOM : Syndrome Œdémateux Majeur

3.3.2. Type d'albumine prescrite

Le détail des prescriptions est représenté dans la Figure 12. Au total 478 albumines ont été prescrites, 275 durant la période 1 et 203 durant la période 2. Les prescriptions d'albumine se répartissent de la manière suivante : pour la période 1 10,2 % d'albumine 4 % et 89,8 % d'albumine 20 %, pour la période 2 8,9 % d'albumine 4 % et 90,4 % d'albumine 20 %. Il n'existait pas de différence significative entre les quantités d'albumine administrées durant les deux périodes : p-value = 0,73 (pour l'albumine 4%) et p-value = 0,08 (pour l'albumine 20%).

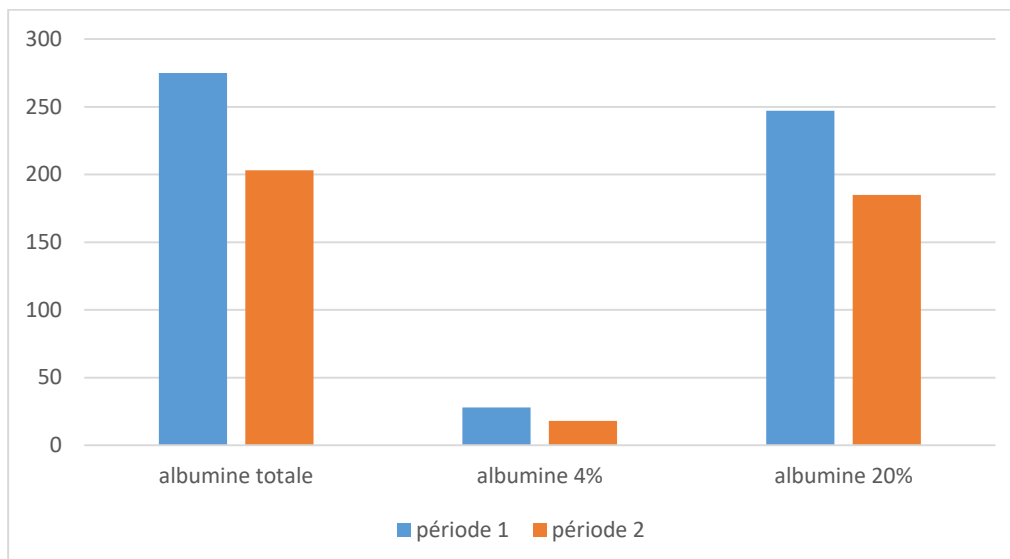


Figure 12 : Répartition des différents types d'albumine prescrite selon la période

3.4. Devenir des patients

La mortalité des patients ayant reçu de l'albumine était élevée, en réanimation celle-ci s'élevait à 44,1 % durant la période 1 et à 38,5 % durant la période 2. Il n'existait pas de différence significative entre les deux périodes $p\text{-value} = 0,62$.

La mortalité durant le séjour hospitalier était de 51 % durant la période 1 et de 48 % durant la période 2.

La mortalité en réanimation des patients avec une cirrhose était de 53,8 %, avec un SDRA de 80 % et en choc septique de 48,9 %.

La mortalité durant le séjour hospitalier des patients atteints de cirrhose, SDRA et choc septique s'élevait à 76,9 %, 80 % et 55,3 %.

3.5. Caractéristiques de la population totale admise en réanimation

Les caractéristiques de la population totale admise en réanimation sur les deux périodes étudiées sont décrites dans le Tableau 8. Ces deux périodes sont comparables. En effet il n'existe aucune différence significative en termes d'âge des patients, de durée de séjour de score de gravité, de défaillance d'organe, de présence ou non d'un choc septique ou de mortalité (p-value > 0,05).

Tableau 8 : Caractéristiques de la population totale admise en réanimation sur les deux périodes

Population globale	Période 1	Période 2	p-value
Patients	603	623	0,22
Age²	64 [48-76]	64 [48-75]	0,59
Durée de séjour²	4 [2-7]	4 [3-8]	0,65
IGS2²	45 [32-62]	46 [33-61]	0,83
Défaillance d'organe¹			
Amines	339 (56,2)	351 (56,3)	0,92
EER	83 (13,7)	70 (11,2)	0,18
VM	289 (47,8)	296 (47,3)	0,86
VNI	285 (47,2)	287 (46)	0,57
Choc septique¹	140 (23,2)	135 (21,6)	0,51
Mortalité¹	99 (16,4)	106 (17)	0,59

¹ : n (%)

² : médiane [Intervalle interquartile]

3.6. Aspect médico-économique

Durant les vingt mois d'études 478 solutés d'albumine ont été prescrits, ce qui représente une dépense totale de 70763,12 euros (prix unitaire du flacon d'albumines 148,04 euros).

Le coût des solutés d'albumine durant la période 1 s'élevait à 40711 euros (pour 275 albumines prescrites), et durant la période 2 à 30052,12 euros (pour 203 albumines).

Sans la mise en place du protocole, le nombre estimé de prescriptions de solutés d'albumine sur la deuxième période serait de 292 (taux de prescription de la première période x nombre de journées d'hospitalisation de la deuxième période) au lieu des 203 réellement prescrites. Les 89 albumines non prescrites représentent donc une économie sur dix mois pour le service de 13175,56 euros.

Par extrapolation sur douze mois l'économie annuelle réalisée pourrait être de 15811 euros.

4. DISCUSSION

Cette évaluation des pratiques professionnelles concernant la prescription d'albumine en réanimation ne montre pas de différence des pratiques concernant les indications de prescriptions d'albumine suite à la mise en place du protocole. Néanmoins une réduction significative de la quantité d'albumine prescrite a pu être observée, sans effets visibles sur la mortalité ou la gravité de l'ensemble des patients admis durant la période d'intérêt.

4.1. Analyse des résultats

4.1.1. Nombre de prescriptions

La mise en place du protocole a eu un impact puisqu'il y a eu une réduction significative de la consommation d'albumine de 6,8 à 4,7 solutés pour 100 journées d'hospitalisation. Ceci peut s'expliquer en partie par l'effet lié à l'observation des pratiques, qui peut en soit induire une modification des pratiques de la part des cliniciens. Ces derniers pouvant se sentir évalués prêtent plus attention aux indications de prescription entraînant une restriction. Pour confirmer cet effet il serait nécessaire de prolonger la période d'observation. Il est généralement attendu une diminution de l'assiduité dans le temps en l'absence de plan de communication rappelant l'existence des protocoles.

Le nombre d'albumines prescrites que ce soit durant la première ou la deuxième période est toutefois restreint à une minorité de patients (environ 10 %). Il s'agit cependant des patients les plus graves en termes de défaillances d'organes. Les scores de gravité IGS 2 et SOFA (J admission et J albumine) étaient en moyenne très élevés. Près de 80% des patients étaient sédatisés, sous ventilation mécanique et sous noradrénaline, et un tiers étaient dialysés. Ces chiffres sont plus élevés que ceux de la plupart des patients inclus dans les grands essais sur l'albumine en réanimation (82, 84), de même que ceux retrouvés dans l'analyse de la population globale admise en réanimation (IGS 2 médian à 46).

4.1.2. Caractéristiques des prescriptions d'albumine

a) Type de soluté

Le soluté d'albumine prescrit est essentiellement (90%) de l'albumine à 20%. En effet d'une part les indications actuelles de solutés d'albumine à 4% sont plus restreintes : chez le brûlé grave, au cours des échanges plasmatiques, chez la femme enceinte et dans le syndrome Lyell (72). D'autre part il existe à l'Hôpital Edouard Herriot un service de réanimation spécifique pour les brûlés, diminuant ainsi les indications possibles d'utilisation d'albumine dans le service de réanimation de notre étude.

Les solutés d'albumine utilisés sont variables selon les essais cliniques. Dans les études SAFE et RASP il s'agissait d'albumine à 4% (82, 115) et dans les études ALBIOS, EARSS et SOAP de l'albumine à 20% (84, 85, 114). Le choix entre l'administration des solutions iso-oncotique ou hyperoncotique quand elles sont utilisées comme soluté de remplissage reste un objet de questionnement persistant. Comme nous l'avons énoncé précédemment certaines études montrent qu'il existe un risque d'insuffisance rénale aiguë et de surmortalité lié à l'utilisation d'albumine à 20% chez les patients de réanimation (64).

b) Indications

Le pourcentage peu élevé (10%) de prescriptions concernant des patients cirrhotiques est logique compte tenu d'une part du nombre peu élevé (11) de patients cirrhotiques dans notre population et d'autre part des indications limitées de prescriptions d'albumine dans le cadre d'une cirrhose (99), qui ont fait l'objet de nombreuses études (87-95, 98-100).

c) Adhésion au protocole

Notre étude n'a pas mis en évidence de différence significative d'adhésion au protocole selon la période. Ceci peut s'expliquer de plusieurs façons.

En effet le taux d'adhésion aux recommandations étant déjà très élevé (plus de 80 %) avant la mise en place du protocole, il est difficile de l'augmenter encore de manière significative. Par

ailleurs en ce qui concerne les patients cirrhotiques le taux d'adhésion au protocole était de 100 % quelle que soit l'indication de prescription d'albumine avant la mise en place du protocole. Comme nous l'avons expliqué précédemment les indications d'albumine dans le cadre d'une cirrhose sont bien définies (86) depuis plusieurs années et ont fait l'objet de nombreuses publications (87-95, 98-100). De ce fait les recommandations sont bien connues des praticiens du service et donc appliquées correctement même avant la diffusion du protocole.

Logiquement le taux d'adhésion le plus bas (73,5 %) correspond au syndrome œdémateux majeur sans contexte de choc septique avant protocole, les indications d'albumine dans ce cadre étant moins précises et surtout faisant encore l'objet de beaucoup de débats dans la littérature. La progression était la plus élevée concernant cette indication avec un gain de près de 10 points (82,1 %) sans pour autant atteindre la significativité. Le protocole aura permis de définir plus clairement les indications de prescriptions d'albumine dans ce contexte clinique difficile.

4.1.3. Devenir des patients

La mortalité de la population ayant bénéficié d'albumine est très élevée, elle est de 42 % en réanimation et s'élève à 50 % durant le séjour hospitalier, ce qui est nettement supérieur à la mortalité de la population globale admise en réanimation sur la période de l'étude (16,8%).

Des taux de mortalité également élevés sont retrouvés dans les études sur l'utilisation de l'albumine chez des patients en sepsis sévère ou choc septique (82, 84, 114). Par exemple, dans ALBIOS (84) le taux de mortalité va de 31,8 à 41,1%.

4.2. Albumine en réanimation

Malgré ses nombreuses propriétés théoriques la mise en évidence d'un bénéfice lié à l'utilisation d'albumine est difficile à démontrer cliniquement. Il a été prouvé que l'hypoalbuminémie était un facteur de mauvais pronostic chez les patients de réanimation (20-23). Toutefois, aucun bénéfice

significatif à la correction de ce trouble n'a été jusque-là retrouvé. L'utilisation de l'albumine chez les patients spécifiquement hypoalbuminémiques a notamment été évaluée dans une étude belge (112). Celle-ci s'intéressait à l'effet de la supplémentation systématique des patients hypoalbuminémiques (l'hypoalbuminémie étant ici définie comme une concentration en albumine plasmatique inférieure à 30 g/l) avec de l'albumine hyperoncotique à raison de 60 g le premier jour puis 20 g/j jusqu'à correction de l'hypoalbuminémie. La supplémentation avait significativement corrigé l'albuminémie, et avait permis de diminuer les dysfonctions d'organes (en termes de scores SOFA) ainsi que d'améliorer la balance hydrique mais sans effet sur la mortalité. Des résultats équivalents ont été retrouvés par l'analyse Cochrane (méta-analyse incluant près de 11000 patients issus de 38 essais) (113) qui s'est également spécifiquement intéressée à l'effet global de l'albumine, iso- ou hyperoncotique, chez le patient hypoalbuminémique. Ce travail n'a pas montré, là encore, de bénéfices sur la mortalité (risque relatif de mortalité : 1,26 [0,84-1,88]).

Ces résultats ainsi que ceux des études ALBIOS et SAFE illustrent la complexité du passage des études expérimentales aux études cliniques en réanimation (82, 84). L'inflation du nombre de paramètres influençant les effets attendus de l'albumine et l'hétérogénéité des patients peuvent être des explications à l'absence d'effets significatifs sur un paramètre comme la mortalité.

Parmi les paramètres non mesurés en pratique clinique l'intégrité de la membrane capillaire et plus particulièrement l'état du glycocalyx sont probablement deux déterminants de l'effet de l'administration d'albumine à prendre en compte (61).

De nombreuses situations pathologiques telles que l'hypoxémie, l'ischémie, l'inflammation et le sepsis aboutissent à la dégradation du glycocalyx et donc altèrent la perméabilité de l'endothélium capillaire (56, 117-121). L'albumine peut ainsi passer dans l'espace extravasculaire, et augmenter la pression oncotique interstitielle qui est alors responsable d'une extravasation de fluide dans l'interstitium c'est à dire d'œdèmes (122). En cas de sepsis ceci expliquerait que la perfusion d'albumine utilisée comme soluté de remplissage n'aide pas à diminuer l'œdème tissulaire (24, 122).

De plus l'altération de la perméabilité de la membrane vasculaire au cours du sepsis permet également d'expliquer l'absence de bénéfice important des solutés d'albumine sur l'expansion volémique (23-25). En effet en cas de sepsis le pouvoir théorique d'expansion volémique de

l'albumine diminue. Par exemple dans l'étude SAFE, la quantité de cristalloïdes administrés (3100 ml) n'était que 1,4 fois supérieure à la quantité d'albumine (2700 ml) (82) alors qu'en théorie (sur une membrane saine) la quantité de cristalloïdes devrait être trois fois supérieure à celle de l'albumine 4% (23-25).

4.3. Limites de l'étude

Il existe plusieurs limites à notre étude.

Tout d'abord l'aspect monocentrique de l'étude rend difficile l'extrapolation des résultats à d'autres services de réanimation. D'autre part le recueil de données a été réalisé de manière rétrospective.

D'autre part, comme dans beaucoup d'étude « avant/après », il est impossible d'éliminer totalement l'existence d'un biais de confusion, c'est à dire d'un autre facteur ayant été modifié entre les deux périodes et qui pourrait influencer nos résultats. Les stratégies habituelles pour diminuer ce type de biais sont difficilement applicables à notre étude. En effet la réalisation d'un « cross over », ou la séparation du service en deux (une aile avec protocole et une aile sans protocole) n'est pas appropriée pour l'évaluation d'un protocole, qui est assimilé par l'équipe, et engendre une modification des pratiques sans « retour en arrière » possible.

Par ailleurs il est difficile de connaître le devenir des patients après leur sortie de réanimation, s'ils ont effectué un séjour hospitalier aux Hospices Civils de Lyon celui-ci est traçable dans le dossier médical informatisé du patient, mais si ce séjour s'est effectué en dehors des HCL aucune information n'est accessible. La mortalité peut notamment être sous-estimée.

De plus la méthodologie de cette étude ne permet pas d'évaluer les patients qui n'ont pas reçu d'albumine alors qu'ils rentraient dans les indications du protocole. En effet pour cela il aurait fallu analyser les dossiers des 1226 patients hospitalisés durant les deux périodes étudiées.

Les taux choisis d'hypoalbuminémie (< 20 g/l) et d'hypoprotidémie (< 35 g/l) à partir desquels il est indiqué de prescrire de l'albumine dans un contexte de syndrome œdémateux majeur sont

subjectifs. Bien qu'ils aient été définis après une large revue de la littérature (16, 116), la définition du syndrome œdémateux en réanimation reste variable selon les travaux.

Enfin concernant la méthodologie, l'étude de l'effet de l'application du protocole ne porte que sur une période restreinte et suivant immédiatement la mise en place de ce dernier. Nous n'appréhendons pas l'effet du temps sur l'adhésion au protocole, avec une probable baisse en l'absence de plan de communication au sein de l'équipe.

5. CONCLUSION

L'utilisation de l'albumine humaine en réanimation reste controversée malgré de nombreux essais cliniques publiés dans la littérature. En dépit de nombreuses propriétés physiologiques théoriques le bénéfice clinique n'est démontré que pour de rares situations. Les données de la littérature scientifique sont hétérogènes et les dernières recommandations de nos sociétés savantes restent du domaine d'avis d'experts sur certaines indications.

Dans ce contexte, notre étude avait pour but d'évaluer le retentissement d'un protocole d'aide à la prescription d'albumine sur la qualité de celle-ci. Nous avons pour cela analysé les prescriptions de soluté d'albumine dans un service de réanimation d'un centre hospitalo-universitaire pendant deux périodes de dix mois, avant et après la mise en place d'un protocole de rationalisation de leurs prescriptions. La mortalité et les défaillances d'organes ont également été recueillies pour la population totale de patients admis en réanimation sur les deux périodes d'études.

Les principaux résultats de cette étude observationnelle de type avant/après, rétrospective, monocentrique sont une réduction du nombre de prescriptions d'albumine suite à la mise en place du protocole avec 275 albumines prescrites avant, contre 203 après la mise en place du protocole (p -value $< 0,001$). Cependant il n'y avait pas de différence significative d'adhésion au protocole entre les deux périodes étudiées. Le taux d'adhésion était très élevé, supérieur à 80 % avant la mise en place. Chez les patients cirrhotiques les prescriptions d'albumine étaient en adhésion à 100 % avec le protocole quelle que soit la période. La population étudiée avait des scores de gravité élevés (IGS2 médian 58 et SOFA médian 12). Ainsi la mortalité de la population étudiée était également élevée (de 38,5% à 44,1) sans différence significative entre les deux périodes d'étude. Les populations de patients hospitalisés en réanimation étaient comparables sur les vingt mois d'étude (plus de 1200 patients au total) en termes de durée de séjour, de score de gravité (IGS2 médian à 46), de défaillance d'organe, de présence ou non d'un choc septique et de mortalité (16 contre 17 % p -value $> 0,05$).

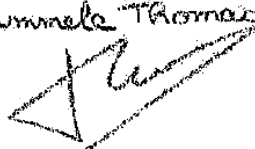
Cette évaluation des pratiques professionnelles a permis une diminution significative des prescriptions d'albumine sans améliorer significativement la qualité des prescriptions, probablement du fait d'un taux élevé de prescriptions en accord avec le protocole à l'état basal. La réduction du nombre de prescriptions de soluté d'albumine ne semble pas avoir eu d'impact sur la qualité des soins et le devenir de l'ensemble des patients.

Service Anesthésie Réanimation
Pr. Thomas RIMMELE – Chef de Service
G.H.C - Edouard Herriot
5 place d'Arsonval
69437 LYON Cedex 03
N° FINESS 690783154

Le Président de la thèse,

Nom et Prénom du Président

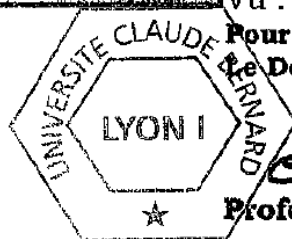
Signature Rimmele Thomas



Vu :

Pour Le Président de l'Université

Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est



Signature de Gilles Rode
Professeur Gilles RODE



Vu et permis d'imprimer

Lyon, le

06 OCT. 2017

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Hippocrate. Hippocratic Writings. Penguin. 1978;232.
2. Denis P.S. Mémoire sur le sang. B.e. Fils. 1859.
3. Pillemer L., Ecker E.E., Oncley J.L., Cohn E.J. The preparation and physicochemical characterization of serum protein components of complement. J Exp Med. 1941;74(4):297-308.
4. Heyl J.T., Gibson J.G., Janeway C.A., Shwachman A., Wojcik L. Studies on the plasma proteins. The effect of concentrated solutions of human and bovine serum albumin on blood volume after acute blood loss in man. J Clin Invest. 1943;22(6):763-73.
5. Cournand A., Noble R.P., Breed E.S., Lauson H.D., Baldwin F., Ede, Pinchot G.B., et al. Chemical, clinical and immunological studies on the products of human plasma fractionation. VIII. Clinical use of concentrated human serumalbumin in shock, and comparison with whole blood and with rapid saline infusion. J Clin Invest. 1944;23(4):491-505.
6. Farrugia A. Albumin usage in clinical medicine: tradition or therapeutic? Transfusion Medicine Reviews. janv 2010;24(1):53–63.
7. Chousterman B., Payen D. L'albumine en anesthésie-réanimation. SFAR. 2016.
8. Carter D.C., Ho J.X. Structure of serum albumin. Adv Protein Chem. 1994;45:153-203.
9. Foster J.F. Albumin Structure, Function and Uses. Pergamon. 1977;1:53-84.
10. Fizanne L., Obert F. Beneficial effects of albumin on vascular dysfunction during cirrhosis : antioxidant action. Hépatogastro et Oncologie digestive. nov-déc 2010;17(6):503-508.

11. Miller L.L., Bly C. G., Bale W. F. The dominant role of liver in plasma protein synthesis. A direct study of the isolated perfused rat liver with the aid of lysine-14C. J. Exp. Med. 1951;94:431-453.
12. Peters T., Anfinsen C.B. Net production of serum albumin by liver slices. J Biol Chem. 1950;186(2):805-13.
13. Peters T.J. All about albumin - Biochemistry, Genetics, and Medical Applications. Academic. 1996;79-126.
14. Waldmann T.A. Albumin structure, function and uses. Rothschild M. A. Pergamon Press. 1977;255-273.
15. Chassard D., Boulétreau P. Apports hydro-électrolytiques per-opératoire. SFAR Conférence d'actualisation. 1996;71-85.
16. Guyton AC., Lindsey AW. Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. Cric Res. 1959;7(4):649-57.
17. Conférence de consensus 1995. Utilisation des solutions d'albumine humaine dans en anesthésie-réanimation chirurgicale de l'adulte. Ann Fr Anesth Reanim. 1996;15:411-413.
18. Scatchard G., Batchelder A.C., Brown A. Chemical, Clinical, an Immunological Studies on the Products of Human Plasma Fractionation. Vi. The Osmotic Pressure of Plasma and of Serum Albumin. J Clin Invest. 1944;23(4):458-64.
19. Figge J., Rossing, T.H., Fencel V. The role of serum proteins in acid-base equilibria. J Lab Clin Med. 1991;117(6):453-67.
20. Finfer S., McEvoy S., Bellomo R., McArthur C., Myburgh J., Norton R. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. Intensive Care Med. 2011;37(1):86-96.

21. Sung J., Bochicchio G.V., Joshi M., Bochicchio K., Costas A., Tracy K., et al. Admission serum albumin is predictive of outcome in critically ill trauma patients. *Am Surg.* 2004;70(12):1099-102.
22. Vincent J.L., Dubois M.J., Navickis R.J., Wilkes M.M. Hypoalbuminemia in acute illness : is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg.* 2003;237(3):319-34.
23. Ernest D., Belzberg A.S. and Dodek P.M. Distribution of normal saline and 5% albumin infusions in septic patients. *Crit Care Med.* 1999;27(1):46-50.
24. Margaron M.P. and Soni N.C. Changes in serum albumin concentration and volume expanding effects following a bolus of albumin 20% in septic patients. *Br J Anaesth.* 2004;92(6):821-6.
25. Ernest D., Belzberg A.S. and Dodek P.M. Distribution of normal saline and 5% albumin infusions in cardiac surgical patients. *Crit Care Med.* 2001;29(12):2299-302.
26. Kashiba-Iwatsuki M., Miyamoto M., and Inoue M. Effect of nitric oxide on the ligand-binding activity of albumin. *Arch Biochem Biophys.* 1997;345(2):237-42.
27. Jalan R., Bernardi M. Effective albumin concentration and cirrhosis mortality from concept to reality. *Hepatology.* 2013;59:918-920.
28. Anraku M., Chuang V.T., Maruyama T. and Otagiri M. Redox properties of serum albumin. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1830(12):5465-72.
29. Roche M., Rondeau P., Singh N.R., Tarnus E. and Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett.* 2008;582(13):1783-7.

30. Kouoh F., Gressier B., Luyckx M., Brunet C., Dine T., Cazin M., et al. Antioxidant properties of albumin : effect on oxidative metabolism of human neutrophil granulocytes. *Farmaco*. 1999;54(10):695-9.
31. Bar-Or D., Thomas G.W., Bar-Or R., Rael L.T., Scarborough K., Rao N., et al. Commercial human albumin preparations for clinical use are immunosuppressive in vitro. *Crit Care Med*. 2006; 34(6):1707-12.
32. Quinlan G.J., Mumby S., Martin G.S., Bernard G.R., Gutteridge J.M. and Evans T.W. Albumin influences total plasma antioxidant capacity favorably in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2004;32(3):755-9.
33. Quinlan G.J., Margaron M.P., Mumby S., Evans T.W. and Gutteridge J.M. Administration of albumin to patients with sepsis syndrome : a possible beneficial role in plasma thiol repletion. *Clin Sci Lond*. 1998;95(4):459-65.
34. Bourdon E., Loreau N. and Blache D. Glucose and free radicals impair the antioxidant properties of serum albumin. *FASEB J*. 1999;13(2):233-44.
35. Bar-Or D., Bar-Or R., Rael L.T., Gardner D.K., Slone D.S. and Craun M.L. Heterogeneity and oxidation status of commercial human albumin preparations in clinical use. *Crit Care Med*. 2005;33(7):1638-41.
36. Horstick G., Lauterbach M., Kempf T., Bhakdi S., Heimann A., Horstick M., et al. Early albumin infusion improves global and local hemodynamics and reduces inflammatory response in hemorrhagic shock. *Crit Care Med*. 2002;30(4):851-5.
37. Powers K.A., Kapus A., Khadaroo R.G., Papia G. and Rotstein O.D. 25% Albumin modulates adhesive interactions between neutrophils and the endothelium following shock/resuscitation. *Surgery*. 2002;132(2):391-8.

38. Powers K.A., Kapus A., Khadaroo R.G., He R., Marshall J.C., Lindsay T.F., et al. Twenty-five percent albumin prevents lung injury following shock/resuscitation. *Crit Care Med.* 2003;31(9):2355-63.
39. Jakubowski A., Maksimovich N., Olszanecki R., Gebaska A., Gasser H., Podesser B.K., et al. S-nitroso human serum albumin given after LPS challenge reduces acute lung injury and prolongs survival in a rat model of endotoxemia. *Arch Pharmacol.* 2009;379(3):281-90.
40. Osband A.J., Sifri Z.C., Wang L., Cohen D., Hauser C.J., Mohr A.M., et al. Small volume albumin administration protects against hemorrhagic shock-induced bone marrow dysfunction. *J Trauma.* 2004;56(2):279-83.
41. Cantin A.M., Paquette B., Richter M. and Larivee P. Albumin-mediated regulation of cellular glutathione and nuclear factor kappa B activation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(4 Pt 1):1539-46.
42. O'Brien A.J., Fullerton J.N., Massey K.A., Auld G., Sewell G., James S., et al. Immunosuppression in acutely decompensated cirrhosis is mediated by prostaglandin E2. *Nat Med.* 2014;20(5):518-23.
43. Wood M. Plasma drug binding: implications for anesthesiologists. *Anesth Analg.* 1986;65(7):786-804.
44. Philippe Rondeau. Stress oxydant et glycation : relation structure et activites biologiques de l'albumine in vitro et in vivo dans le cadre de la pathologie diabetique. *Biochimie.* [Internet] 2009. Disponible sur <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00527411/>.
45. Vree T.B., Shimoda M., Driessen J.J., Guelen P.J., Janssen T.J., Termond E.F., et al. Decreased plasma albumin concentration results in increased volume of distribution and decreased elimination of midazolam in intensive care patients. *Clin Pharmacol Ther.* 1989;46(5):537-44.
46. Lefèvre P. and Badetti C. Metabolism of albumin. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1996;15(4):464-9.

47. Peters T.J., Reed R. G. Serum albumin as a transport protein, in transport by proteins. Berlin and New York. 1978;1:57-78.
48. Bechtold W.E., Willis J.K., Sun J.D., Griffith W.C., and Reddy T.V. Biological markers of exposure to benzene : S-phenylcysteine in albumin. *Carcinogenesis*. 1992;13(7):1217-20.
49. Ewaskiewicz J.I., Devlin T.M., and Ch'ih J.J. The in vivo disposition of aflatoxin B1 in rat liver. *Biochem Biophys Res Commun*. 199;179(2):1095-100.
50. Jacob M., Rehm M., Loetsch M., Paul J.O., Bruegger D., Welsch U., Conzen P., Becker B.F. The endothelial glycocalyx prefers albumin for evoking shear stress-induced, nitric oxide mediated coronary dilatation. *J Vasc Res*. 2007;44:435–43.
51. Jacob M., Bruegger D., Rehm M., Welsch U., Conzen P., Becker B.F. Contrasting effects of colloid and crystalloid resuscitation fluids on cardiac vascular permeability. *Anesthesiology*. 2006; 104:1223–31.
52. Jacob M., Paul O, Mehringer L, Chappell D., Rehm M., Welsch U., Kaczmarek I., Conzen P., Becker B.F. Albumin augmentation improves condition of guinea pig hearts after 4 hr of cold ischemia. *Transplantation*. 2009;87:956–65.
53. Zausig Y.A., Chappell D., Becker B.F., Potschka D., Busse H., Nixdorf K., Bitzinger D., Jacob B., Jacob M. The impact of crystalloidal and colloidal infusion preparations on coronary vascular integrity, interstitial oedema and cardiac performance in isolated hearts. *Crit Care*. 2013;17: R203.
54. Stevens A.P., Hlady V. and Dull R.O. Fluorescence correlation spectroscopy can probe albumin dynamics inside lung endothelial glycocalyx. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007;293(2):328-35.
55. Bansch P., Nelson A., Ohlsson T. and Bentzer P. Effect of charge on microvascular permeability in early experimental sepsis in the rat. *Microvasc Res*. 2011;82(3):339-45.

56. Becker B.F., Chappell D., Bruegger D., Annecke T., Jacob M. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential. *Cardiovasc Res.* 2010;87:300–10.
57. Jacob M., Bruegger D., Rehm M., Stoeckelhuber M., Welsch U., Conzen P., Becker B.F. The endothelial glycocalyx affords compatibility of Starling's principle and high cardiac interstitial albumin levels. *Cardiovasc Res.* 2007;73:575–86.
58. Martin C., Riou B., Vallet B. *Physiologie humaine appliquée*. John Libbey Eurotext. 2017.
59. Weinbaum S., Tarbell J.M., Damiano E.R. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. *Annu Rev Biomed Eng.* 2007;9:121-67.
60. Becker B.F., Chappell D., Jacob M. Endothelial glycocalyx and coronary vascular permeability : the fringe benefit. *BasicRes Cardiol.* 2010;105:687-701.
61. Becker B.F., Jacob M., Leipert S., et al. Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings : searching for the sheddases. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(3):389-402.
62. Oberleitner H. Two barriers for sodium in vascular endothelium? *Ann Med.* 2012;44:S143–8.
63. Lam F.W., Cruz M.A., Leung H.C., Parikh K.S., Smith C.W. and Rumbaut R.E. Histone induced platelet aggregation is inhibited by normal albumin. *Thromb Res.* 2013;132(1):69-76.
64. Schortgen F., Girou E., Deye N. and Brochard L. The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock. *Intensive Care Med.* 2008;34(12):2157-68.
65. Bellomo R., Morimatsu H., Presneill J., French C., Cole L., Story D., et al. Effects of saline or albumin resuscitation on standard coagulation tests. *Crit Care Resusc.* 2009;11(4):250-6.
66. Collège de la Haute Autorité de Santé. Commission de transparence Albumine humaine du 18 avril 2007. Disponible sur <https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c.../fr/albumine-humaine-baxter-bioscience>.

67. Figge J., Jabor A., Kazda A., Fencel V. Anion gap and hypoalbuminemia. Crit Care Med. 1998;26: 1807-10.
68. Dubin A., Meneses M.M., Masevicius F.D., et al. Comparison of three different methods of evaluation of metabolic acid-base disorders. Crit Care Med. 2007;35:1264-70.
69. Boniatti M.M., Cardoso P.R.C., Castilho R.K., Vieira S.R. Acid-base disorders evaluation in critically ill patients : we can improve our diagnostic ability. Intensive Care Med. 2009; 35:1377–1382.
70. Tomescu C., Orban J.C., Ichai C. Interprétation des troubles acidobasiques en réanimation : intérêt du principe de Stewart. Ann Fr Anesth Rea. 2007;6:R455.
71. Kaplan LJ., Kellum J.A. Initial pH, base deficit, lactate, anion gap, strong ion difference and strong ion gap predict outcome from major vascular surgery. Crit Care Med. 2004;32:1120-4.
72. AFSSAPS. Recommandation concernant l'utilisation de l'albumine humaine à usage thérapeutique. 28 mars 2003 mise au point 5.
73. Fanali G., di Masi A., Trezza V. et al. Human serum albumin: from bench to bedside. Mol Aspects Med. 2012;33(3):209-90.
74. Glassford N.J., French C.J., Bailey M. et al. Changes in intravenous fluid use patterns in Australia and New Zealand: evidence of research translating into practice. Crit Care Resus. 2016;18(2): 78-88.
75. Glassford N.J., Mårtensson J., Eastwood G.M. et al. GLOBal OBServational Evaluations in the ICU (GLOBE-ICU) investigators. Defining the characteristics and expectations of fluid bolus therapy: a worldwide perspective. J Crit Care. 2016;35:126-32.

76. Finfer S., Liu B., Taylor C. et al. SAFE Trips Investigators Resuscitation fluid use in critically ill adults: an international cross-sectional study in 391 intensive care units. *Critical Care*. 2010;14(5):185.
77. Hammond N.E., Taylor C., Saxena M. et al. Resuscitation fluid use in Australian and New Zealand Intensive Care Units between 2007 and 2013. *Intensive Care Med*. 2015;41(9):1611-9.
78. McIntyre L., Rowe B.H., Walsh T.S. et al. Multicountry survey of emergency and critical care medicine physicians' fluid resuscitation practices for adult patients with early septic shock. *BMJ Open*. 2016;6(7):01-41.
79. Suarez J.I., Martin R.H., Hohmann S.F. et al. Human albumin use in adults in U.S. academic medical centers. *Crit Care Med*. 2017;45(1):16-22.
80. Lyu P.F., Hockenberry J.M., Gaydos L.M. et al. Impact of a sequential intervention on albumin utilization in critical care. *Crit Care Med*. 2016;44(7):1307-13.
81. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 1998;317(7153):235-40.
82. Finfer S., Bellomo R., Boyce N. et al. SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2247-56.
83. Finfer S., Bellomo R., McEvoy S. et al. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ*. 2006;333(7577):1044.

84. Caironi P., Tognoni G., Masson S. et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1412-21.
85. Charpentier J., Mira J. Efficacy and tolerance of hyperoncotic albumin administration in septic shock patients: the EARSS study [abstract]. *Intensive care medicine*. 2011;37(Supplement 2):115-438.
86. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*. 2010;53(3)397-417.
87. Bernardi M., Caraceni P., Navickis R.J. and Wilkes M.M. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology*. 2012;55(4):1172-81.
88. 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(6):403-9.
89. Salerno F., Navickis R.J., Wilkes M.M. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013;11(2):123-130.
90. Salerno F., Gerbes A., Ginès P., Wong F., Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis. A consensus workshop of the international ascites club. *Gut*. sep 2007;56(9):1310–1318.

91. Péron J.M., Bureau C., Gonzalez L., Garcia-Ricard F., de Soyres O., Dupuis E., et al. Treatment of hepatorenal syndrome as defined by the international ascites club by albumin and furosemide infusion according to the central venous pressure : a prospective pilot study. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2702-7.
92. Ortega R., Ginès P., Uriz J., Cardenas A., Calahorra B., De Las Heras D., et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology.* 2002;36:941-8.
93. Ginès P., Guevara M., Arroyo V., Rodés J. Hepatorenal syndrome. *Lancet.* 2003;362:1819-27.
94. Cavallin et al. Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome : A randomized trial. *Hepatology.* 2015;62(2):567-74.
95. Gonzalez F., Vincent F., Cohen Y. Hepatorenal syndrome: Prevention and treatment. *Reanimation.* 2007;16:605-611.
96. Lyu P.F., Hockenberry J.M., Gaydos L.M., Howard D.H., Buchman T.G., Murphy D.J. Impact of a Sequential Intervention on Albumin Utilization in Critical Care. *Crit Care Med.* Jul 2016;44(7):1307-13.
97. Rabin J., Meyenburg T., Lowery A.V., Rouse M., Gammie J.S., Herr D. Restricted Albumin Utilization Is Safe and Cost Effective in a Cardiac Surgery Intensive Care Unit. *Thorac Surg.* Jul 2017;104(1):42-48.

98. Sola-Vera J., Miñana J., Ricart E., Planella M., González B. Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology*. 2003;37(5):1147-53.
99. Fukui H., Saito H., Ueno Y., Uto H., Obara K., Sakaida I., Shibuya A. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2015. *J Gastroenterol*. 2016;51(7):629-50.
100. Collège de la Haute Autorité de Santé. Prise en charge des complications chez les malades atteints de cirrhose. Recommandation pour la pratique clinique. 2007.
101. Duranteau J., Asehnoune K., Pierre S., Ozier Y., Leone M. et al. Recommandations sur la réanimation du choc hémorragique. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2015;1:62-74.
102. Dellinger R.P., et al. Surviving Sepsis Campaign : international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):165-228.
103. SFAR. Utilisation des solutions d'albumine humaine en anesthésie-réanimation chirurgicale de l'adulte. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1996;15:414-423.
104. Uhlig C., Silva .PL., Deckert S., Schmitt J, De Abreu M.G. Albumin versus crystalloid solutions in patients with the acute respiratory distress syndrome : a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2014;18(1):10.
105. Kirkpatrick A.W., Roberts D.J., De Waele J., Jaeschke R., Malbrain M.L., De Keulenaer B. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus

definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med.* 2013;39(7):1190-206.

106. Calanca L., Hayoz D., Quoi de neuf dans la prévention de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. *Rev Med Suisse.* 2004;2470.
107. Lari S.M., Attaran D., Tohidi M. Improving communication between the physician and the COPD patient : an evaluation of the utility of the COPD Assessment Test in primary care. *Dove Medical Press.* nov 2014;5:145-150.
108. Collège de la Haute autorité de Santé. Guide de parcours des soins – Maladie Rénale Chronique de l'adulte. 2012. Disponible sur <https://www.has-sante.fr/portail/.../guide-parcours-de-soins-maladie-renale-chronique>.
109. Le Gall J.R., Lemeshow S., Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993;270:2957-63.
110. Vincent J.L, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* juill 1996;22(7):707-10.
111. Guide pour une méthode de calcul de la consommation des antibiotiques dans les établissements de santé et en ville (version 2006). [Internet]. Disponible sur <http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/guide-5.pdf>.

112. Dubois M.J., Orellana-Jimenez C., Melot C., De Backer D., Berre J., Leeman M., et al. Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients : A prospective, randomized, controlled, pilot study. *Crit Care Med.* 2006;34(10):2536-40.
113. Roberts I., Blackhall K., Alderson P., Bunn F. and Schierhout G. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;11:Cd001208.
114. Payen D., De Pont A.C., Sakr Y. et al. Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Investigators. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care.* 2008;12(3):74.
115. Park C., Osawa E., Almeida J., Nakamura R., Duayer I., et al. Lactated Ringer Versus Albumin in Early Sepsis Therapy (RASP) study : preliminary data of o randomized controlled trial. *Crit Care.* 2015;19(Suppl 1):355.
116. Rackow E.C., Weil M.H., Macneil A.R., Makabali C.G., Michaels S. Effects of crystalloid and colloid fluids on extravascular lung water in hypoproteinemic dogs. *J Appl Physiol.* Juin 1987;62(6):2421-5.
117. De Backer D., Orbegozo Cortes D., Donadello K., Vincent J.L. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence.* 2014;5:73–9.
118. Paulus P., Jennewein C., Zacharowski K. Biomarkers of endothelial dysfunction: can they help us deciphering systemic inflammation and sepsis? *Biomarkers.* 2011;16 Suppl 1:11-21.

119. De Backer D., Creteur J., Preiser J.C., Dubois M.J., Vincent J.L. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:98-104.
120. Salmon A.H., Satchell S.C. Endothelial glycocalyx dysfunction in disease : albuminuria and increased microvascular permeability. *J Pathol.* 2012;226:562-74.
121. De Gaudio A.R., Adembri C., Grechi S., Novelli G.P. Microalbuminuria as an early index of impairment of glomerular permeability in postoperative septic patients. *Intensive Care Med.* 2000;26:1364–8.
122. Woodcock T.E., Woodcock T.M. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth.* 2012;108(3):384-94.

ANNEXE 1 : Protocole de prescription d'albumine

Prescription d'albumine en réanimation et soins continus

En pratique dans le service

Aux vues des recommandations actuelles, la prescription d'albumine doit rester exceptionnelle et être réservée aux situations suivantes

- **Dans la cirrhose**
 - compensation d'une ponction d'ascite avec volume > 5 l et/ou
 - infection spontanée du liquide d'ascite et/ou
 - syndrome hépatorénal

- **Syndrome œdémateux majeur avec**
 - albuminémie < 20 g/l et/ou
 - protidémie < 35 g/l

Patients cirrhotiques

- *Paracentèse :*

a) Volume < 5000 ml : cristalloïdes **OU** albumine (8 g/l d'ascite). (Grade 1B)

Par extrapolation des résultats bénéfiques de la supplémentation en albumine pour les paracentèses de grand volume l'albumine pourrait être le soluté de choix, sans preuves robustes.

EASL clinical practice guidelines (...). Journal of Hepatology 2010.

b) Volume > 5000 ml : albumine 20 % (8 g/l d'ascite). (Grade 1A)

Diminution des dysfonctions circulatoires post paracentèse, des hyponatrémies et de la mortalité en comparaison aux autres solutés utilisés. Perfusion d'albumine 20 % en IVL selon la quantité évacuée (ex: 6 litre d'ascite → 48 g d'albumine théorique → 2 flacons de 100 ml à 20 % en pratique).

EASL clinical practice guidelines (...). Journal of Hepatology 2010.

Bernardi et al. Hepatology 2012.

Fukuri et al. J Gastroenterol 2016.

Sola-Vera et al. Hepatology 2003.

Prise en charge des principales complications chez les malades atteints de cirrhose. HAS 2007.

- *Infection spontanées de liquide d'ascite (ILA):*

a) Albumine 1,5 g/kg à J1 et 1 g/kg à J3. (Grade 1A)

Diminution de la survenue de syndrome hépatorénal, d'autant plus que patient à risque (créatinine plasmatique ≥ 88 µmol/l ou bilirubinémie ≥ 66 µmol/l).

EASL clinical practice guidelines (...). Journal of Hepatology 2010.

- *Syndrôme hépatorénal (SHR):*

a) Albumine 1 g/kg à J1.

b) Albumine 20 à 40 g/j jusqu'à réponse clinique complète (créatinine ≤ 133 µmol/l) **ou** 14 jours maximum. (Grade 1A)

*Le SHR est défini par la présence des critères suivants : 1) cirrhose avec ascite, 2) créatinine > 133 µmol/l, 3) **absence d'hypovolémie (arrêt des diurétiques ≥ 2 jours, remplissage vasculaire 1 g/kg albumine)**, 4) pas de drogues néphrotoxiques, 5) pas néphropathies autres (protéinurie < 0,5 g/j, écho rénale, pas d'hématurie). Schéma de traitement validé pour les SHR de type 1 (> 100 % d'augmentation de la créatininémie et > 221 µmol/l) et les SHR de type 2 sévères.*

EASL clinical practice guidelines (...). Journal of Hepatology 2010.

Cavallin et al. Hepatology 2015.

Etats de chocs

- *Hémorragique :*

- a) Il est recommandé de **ne pas utiliser l'albumine** lors de la prise en charge initiale du patient en choc hémorragique (**Grade A+**).

Duranteau J et al. AFAR 2015.

- *Septique :*

- a) L'albumine **n'est pas recommandée en première ligne** de remplissage vasculaire (Grade 2C).
- b) Il semble raisonnable de fixer **un seuil à < 20 g/l** pour l'administration d'albumine.
- c) Il semble raisonnable de fixer un seuil **de protidémie à < 35 g/l** pour l'administration d'albumine.
- d) Un schéma de perfusion de 60 g/j pendant 24 à 48h peut être proposé.

Pas de preuves robustes en faveur d'une supériorité de l'albumine en comparaison des cristalloïdes à la phase initiale de réanimation du choc septique. Le seuil de 20 g/l est classiquement retenu comme permettant de maintenir une pression oncotique suffisante pour limiter la création d'œdème mais sur des capillaires sains. Il n'y a pas de preuves robustes pour soutenir cette valeur seuil.

Dellinger et al. Crit Care Med 2013

Caironi et al. N Engl J Med 2014

Recommandations SFAR 1996

Autres situations

- *Syndrome de détresse respiratoire aigüe :*

a) Pas d'indication de perfusion d'albumine (hors critères classiques mentionnés ci-dessus).

La perfusion d'albumine systématique permet une amélioration des paramètres d'oxygénation mais sans effet sur la mortalité.

Uhlig et al. Crit Care 2014.

The SAFE Study Investigators. N Engl J Med 2004.

- *Syndrome du compartiment abdominal :*

a) Pas d'indication de perfusion d'albumine (hors critères classiques mentionnés ci-dessus).

Kirkpatrick et al. Int Care Med 2013

- *Traumatisme crânien grave :*

a) Pas d'indication de perfusion d'albumine (hors critères classiques mentionnés ci-dessus).

L'albumine aurait même plutôt un effet délétère (surtout à 4 %) d'après les résultats de l'étude SAFE pour le sous-groupe des patients ayant un traumatisme crânien.

The SAFE Study Investigators. N Engl J Med 2004.

ANNEXE 2 : SCORE IGS 2 (Indice de Gravité Simplifié 2)

Variable	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18	
Âge (an)											40							40-59				6069	7074	7579		> 80	
FC (b · min-1)				40												120-159		> 160									
PAS (mmHg)		> 70					7099				100120		> 200														
T (°C)											< 39			> 39													
PaO2/FiO2 Si V/A/CPA P				< 100 100-99		> 200																					
Diurèse L · j-1		< 0,5						0,5-0,99			1																
Urée mmol · L-1g · L-1											< 10	0,6					10-29,90,6-1,79								> 30> 1,8		
Globules blancs /1 000			< 1,0								1,0-19,9				> 20												
Kaliémie mmol · -1									< 3		3,0-4,9			> 5													
Natrémie mmol · L-1							< 125				125-144		145														
HCO3 mmol · L-1						< 15			15-19		20																
Bilirubine mmol · L-1mg · L-1											< 68,4	< 40				68,4-102									> 102> 60		
Glasgow (points)		< 6 à 8				9 à 10					14-15																
Maladie chroniques																											
Type d'admission											Chirurgie programmée						Médical		Chirurgie urgente		Métastases		Hématologie				
Total																											

ANNEXE 3 : Score SOFA d’après Vincent et al.

Table 1. Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score^a

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
Pao ₂ /F _i O ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular					
	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: Fio₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; Pao₂, partial pressure of oxygen.
^a Adapted from Vincent et al.²⁷
^b Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.
^c Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

ANNEXE 4 : Classification de Leriche et Fontaine d'après Calanca et al.

Stade	Clinique
I	lésions athéromateuses asymptomatiques
II	ischémie d'effort, claudication intermittente
III	ischémie de repos, douleur de décubitus
IV	ischémie de repos, troubles trophiques (ulcère, gangrène)

ANNEXE 5 : Classification de GOLD d'après Lari et al.

Stades	Caractéristiques	Equivalence clinique
I : BPCO légère	VEMS/CV < 70% VEMS ≥ 80% des valeurs prédites	Absence de dyspnée
II: BPCO : modérée	VEMS/CV < 70% 50% ≤ VEMS < 80% des valeurs prédites	Dyspnée d'effort inconstante
III : BPCO sévère	VEMS/CV < 70% 30% ≤ VEMS < 50% des valeurs prédites	Dyspnée d'effort
IV : BPCO très sévère	VEMS/CV < 70% VEMS < 30% des valeurs prédites	Dyspnée au moindre effort ou dyspnée de repos

ANNEXE 6 : Classification IRC selon l'HAS

Stade	DFG (ml/min/1,73m ²)	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique avec DFG normal
2	entre 60 et 89	IRC légère
3	entre 30 et 59	IRC modérée
4	entre 15 et 29	IRC sévère
5	< 15	IRC terminale

ROBERJOT, Pauline

Albumine en Soins Intensifs : Evaluation des Pratiques Professionnelles

RESUME :

Introduction : L'utilisation de l'albumine en réanimation reste un sujet de controverse. Les dernières recommandations de nos sociétés savantes restent floues sur certaines indications. L'objectif de ce travail était d'évaluer si la mise en place d'un protocole de rationalisation de prescription de l'albumine en réanimation permettait d'améliorer la qualité des prescriptions.

Matériel et Méthodes : Il s'agissait d'une étude observationnelle, descriptive, monocentrique qui comparait les prescriptions de soluté d'albumine dans un service de réanimation d'un CHU pendant deux périodes de dix mois, avant et après la mise en place d'un protocole de rationalisation de leurs prescriptions.

Résultats : Le nombre d'albumines prescrites a diminué de 30% sur la deuxième période, sans différence significative en termes d'adhésion au protocole qui était supérieur à 80% quelle que soit la période (100% dans le cadre d'une cirrhose). La population admise en réanimation durant l'étude était similaire durant les deux périodes en termes de gravité et de mortalité en réanimation.

Conclusion : Cette évaluation des pratiques professionnelles a permis une diminution significative des prescriptions d'albumine sans améliorer significativement la qualité des prescriptions. La réduction des prescriptions ne semble pas avoir eu d'impact sur la qualité des soins et le devenir de l'ensemble des patients.

MOTS CLES : albumine ; soins intensifs ; protocole ; coût ; consommation.

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Thomas Rimmelé
Assesseurs : Monsieur le Professeur Vincent Piriou
Monsieur le Professeur Jean-Jacques Lehot
Monsieur le Professeur Frédéric Aubrun
Monsieur le Docteur Benjamin Delwarde

DATE DE SOUTENANCE : 26 octobre 2017

ADRESSE DE L'AUTEUR :

176 rue Théodore Monod 71000 Mâcon
pauline_roberjot@hotmail.com