

La perfusion d'albumine chez les cirrhotiques décompensés et hypoalbuminémiques est-elle efficace et sécuritaire?

Contribution à la prise de décision clinique

Selon cet essai clinique randomisé ouvert de bonne qualité méthodologique, mais dont la validité externe est limitée, la perfusion d'albumine chez les patients cirrhotiques décompensés et hypoalbuminémiques n'a pas d'impact sur la morbidité ou la mortalité, mais augmente le risque d'œdème pulmonaire et de surcharge volémique.

Référence de l'article

China L, Freemantle N, Forrest E, Kallis Y, Ryder SD, Wright G, et al. (2021). A Randomized Trial of Albumin Infusions in Hospitalized Patients with Cirrhosis. *New England Journal of Medicine*, 384(9), 808-817. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022166>

Adresse de l'article via Pubmed en hyperlien

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33657293/>

Résumé structuré

Objectifs

Évaluer l'efficacité ainsi que l'innocuité de la perfusion d'albumine chez les patients hospitalisés en raison d'une décompensation de cirrhose et ayant une hypoalbuminémie.

Conception

Essai clinique randomisé ouvert

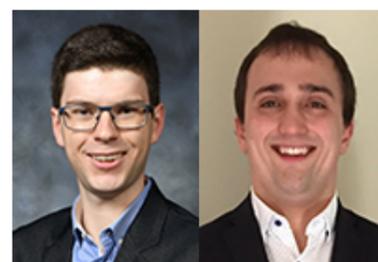
Contexte de soins

L'étude ATTIRE se déroule dans 35 centres hospitaliers du 15 janvier 2016 au 28 juin 2019, répartis en Angleterre, en Écosse et au Pays de Galles.

Participants

Les critères d'inclusion sont : avoir au-delà de 18 ans ; être hospitalisé pour une complication aiguë de cirrhose décompensée ; avoir une albumine initiale < 30 g/L lors de l'admission ; avoir une durée d'hospitalisation anticipée de plus de 5 jours au-delà de la date de recrutement, celle-ci devant être à l'intérieur de 72 h suivant l'admission.

Les critères d'exclusion principaux sont : avoir un carcinome hépatocellulaire avancé associé à un pronostic vital en deçà de 8 semaines ; recevoir uniquement des soins palliatifs lors de l'hospitalisation ; être enceinte ; souffrir ou être suspecté de souffrir d'une dysfonction cardiaque sévère ; souffrir d'une pathologie qui rendrait l'inclusion dans l'étude impossible selon le chercheur (non défini).



[Thomas Audet](#), R1

[Étienne Bourdages-Pageau](#), R1

Discipline médicale et milieu de formation :

Tronc commun de médecine interne, Université Laval

Révisé par :

D^{re} Caroline Dallaire-Théroux

D^r Michel Cauchon

Interventions

9 273 patients ont été recrutés pour faire partie de l'étude. De ce nombre, 778 patients ont été assignés de façon aléatoire entre les deux groupes. D'une part, 7 710 n'étaient pas éligibles (principalement dû au fait que l'albumine était > 30 g/L ou parce que l'hospitalisation était d'une durée prédite < 5 jours). D'autre part, 785 patients éligibles n'ont pas été inclus (principalement pour des refus, une incapacité à recruter à l'intérieur de 72 h suivant l'admission, et une absence de représentant légal pour consentir alors que le patient est inapte).

Des 778 patients suivis, 1 seul a retiré son consentement, ce qui nous laisse 777 patients répartis avec un ratio 1:1 dans chacun des groupes :

- Le groupe traitement (380 patients) : perfusion d'albumine humaine 20 % à chaque jour à partir du jour du recrutement (jour 1), et ce, jusqu'au jour 14 ou jusqu'au congé (si avant le jour 14) ou jusqu'à ce que le patient soit jugé apte à quitter l'hôpital (si maintenu à l'hôpital pour des raisons non médicales). La cible d'albuminémie était de 35 g/L. La quantité d'albumine perfusée était ajustée à chaque jour à partir de la dernière albuminémie mesurée selon un protocole préétabli. La survenue d'un événement primaire non fatal ne faisait pas cesser les perfusions.
- Le groupe contrôle (397 patients) : traitement médical optimal standard, incluant la perfusion d'albumine au besoin, mais seulement si une indication précise était reconnue (p.ex. ponction d'ascite d'un volume significatif, etc.).

Les participants à l'étude étaient évalués pour les critères de jugement chaque jour par les investigateurs, et ce, jusqu'à leur congé de l'hôpital, leur décès ou jusqu'à ce qu'ils soient jugés aptes à quitter l'hôpital. À la suite de l'hospitalisation initiale, seules les données de mortalité jusqu'à 6 mois étaient compilées.

Critères de jugement primaires et secondaires

Le critère de jugement primaire était un composite de la survenue d'un des événements suivants :

- Infection de toute cause (définie par le diagnostic d'une infection par le médecin traitant et par des évidences cliniques) ;
- Insuffisance rénale (définie par une augmentation de la créatinine sérique de 50 % par rapport à celle lors de la randomisation, une augmentation de la créatinine sérique d'au moins 0,3 mg/dL [26,5 micromoles/L] en 48 heures ou par l'initiation de thérapie de remplacement rénal) ;
- Mortalité chez les patients hospitalisés.

Un échantillon de 25% des infections était ensuite révisé par un panel de clinicien étant à l'aveugle de l'étude.

Les événements primaires étaient évalués à partir du jour 3 jusqu'au jour 15 de l'étude ou jusqu'au congé d'hôpital (si avant le jour 15 de l'étude) ou jusqu'au jour où le patient était considéré comme prêt pour le congé d'hôpital.

Les critères de jugement secondaires étaient les suivants : mortalité à 28 jours (incluant les données de mortalité avant le jour 15 chez les non-hospitalisés), 3 mois et 6 mois ; infection de toute cause du jour 3 au jour 15 ou jusqu'au congé d'hôpital ; insuffisance rénale du jour 3 au jour 15 ou jusqu'au congé d'hôpital ; mortalité du jour 3 au jour 15 ou jusqu'au congé d'hôpital ; quantité d'albumine reçue durant l'étude ; durée de séjour à l'hôpital ; durée de séjour aux soins intensifs ; autre dysfonction d'organe ; transplantation hépatique à 6 mois ; score MELD à la fin de l'étude ; utilisation de la terlipressine pour une insuffisance rénale ; hypotension ; hémorragie varicelle et effets secondaires graves.

Résultats

Au cours de l'étude, une médiane de 200 g d'albumine (écart interquartile : 140 à 280) par patient a été donnée dans le groupe avec albumine tandis que 20 g d'albumine par patient (écart interquartile : 0 à 120) a été donné dans le groupe avec traitement médical optimal standard. Entre les jours 3 et 15 de l'étude, l'albuminémie moyenne des patients dans le groupe traitement était supérieure à 30 g/L.

Pour ce qui est du critère de jugement primaire, il y a eu 113 (29,7 %) événements dans le groupe traitement en comparaison avec 120 (30,2 %) dans le groupe témoin (rapport de cote ajusté (RC) : 0,98 ; intervalle de confiance à 95 % (IC 95%) : 0,71 à 1,33 ; p = 0,87).

Pour ce qui est des critères de jugement secondaire, 79 (20,8 %) patients ont eu une infection de toute cause en comparaison avec 71 (17,9 %) patients dans le groupe témoin (RC ajusté : 1,22 ; IC 95% : 0,85 à 1,75). 40 (10,5 %) patients et 57 (14,4 %) patients ont eu une insuffisance rénale dans les groupes traitement et témoin respectivement (RC : 0,68 ; IC 95 % : 0,44 à 1,11). 30 (7,9 %) patients sont décédés du jour 3 au jour 15 dans le groupe traitement et 33 (8,3 %) patients dans le groupe témoin (rapport de cote ajusté : 0,95 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,56 à 1,59).

Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative au niveau de la mortalité à 1, 3 et 6 mois.

Pour ce qui est des critères d'innocuité, 148 patients ont subi 159 événements indésirables. Il y a davantage d'événements indésirables sévères ou mettant la vie en danger (grade 3 à 5) dans le groupe traitement sur l'échelle *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). Notamment, il y avait davantage d'œdème pulmonaire ou de surcharge volémique dans ce groupe (23 vs 8). Une analyse de causalité lie l'albumine à l'œdème pulmonaire dans 1 cas comme la cause exacte; dans 5 cas comme la cause probable et dans 5 autres cas comme la cause possible.

Conclusion des auteurs de l'étude

Cette étude ne permet pas d'établir l'efficacité de l'albumine humaine 20 % perfusée pour atteindre une albuminémie égale ou supérieure à 30 g/L sur la prévention d'infection, d'insuffisance rénale ou de la mortalité chez les patients hospitalisés avec cirrhose décompensée.

Commentaires

Pertinence de l'étude

Les patients cirrhotiques sont particulièrement susceptibles aux infections nosocomiales. En effet, en Amérique du Nord, jusqu'à 24% des patients cirrhotiques hospitalisés développent une infection, ce qui est associé avec une augmentation de la mortalité [1].

Plusieurs mécanismes pouvant expliquer l'immunosuppression chez les patients avec cirrhose décompensée ont été évoqués. Entre autres, une augmentation de la biodisponibilité de la prostaglandine E2 a été observée chez les patients avec décompensation de cirrhose; ce qui induit une diminution de la sécrétion de cytokines inflammatoires par les macrophages. L'albumine se liant à la prostaglandine E2 et catalysant son inactivation, ces patients ont une augmentation de la biodisponibilité de la prostaglandine E2 via une diminution de la synthèse d'albumine, mais aussi via une diminution de la capacité de liaison de l'albumine à la prostaglandine E2 [2]. La sécrétion de cytokines inflammatoires des macrophages est restaurée à la suite d'une perfusion d'albumine [2].

Toutefois, l'effet de la perfusion d'albumine chez les patients avec décompensation de cirrhose sur l'incidence d'infection et sur la mortalité est incertain.

Critique de la méthodologie

Le devis utilisé, soit un essai clinique randomisé, est robuste. La randomisation a été effectuée avec un algorithme sur un site internet qui ajustait en fonction du score de MELD (Model for End-Stage Liver Disease), du nombre de dysfonction d'organes, de l'utilisation d'antibiotiques ou non au recrutement, et de l'albuminémie. L'assignation aux groupes était équilibrée (1:1). Les groupes qui en résultent semblent être globalement comparables au niveau de leurs caractéristiques initiales. L'âge moyen était de 53,8 ans dans les deux groupes. L'albuminémie initiale moyenne était $23,3 \pm 3,7$ g/L. Cependant, certaines caractéristiques diffèrent entre les groupes (traitement vs témoin) : pourcentage d'homme (68 % vs 74 %), de patients admis à l'étage (97,4 % vs 96,7 %), et de patients avec une cirrhose secondaire à l'alcool (91,3 % vs 88,2 %).

La collecte des données s'est effectuée de manière rigoureuse et systématique selon un protocole préalablement publié [3]. Celle-ci était évaluée par un comité indépendant. Les différentes équipes de recherche de chaque site recevaient notamment une formation afin de se familiariser avec le protocole de cette étude. L'utilisation de définition claire préétablie pour chaque critère de jugement et critère d'innocuité a permis de standardiser la collecte de données. L'utilisation de l'échelle validée *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) a permis de standardiser la méthode de collecte des effets adverses.

Toutefois, l'absence d'aveuglement des participants/investigateurs et des médecins traitants pourrait s'avérer un biais important pour les issues cliniques qui ne sont pas la mortalité. De plus, la définition utilisée pour l'incidence d'une nouvelle infection est basée sur le diagnostic du médecin traitant. Celui-ci aurait pu être influencé par la connaissance du groupe d'assignation du patient lors de l'évaluation.

Les analyses effectuées sont pertinentes et complètes. Il a eu très peu de perte au suivi (6,9%). Toutefois, à l'exception de la mortalité, les critères de jugement n'étaient évalués que durant l'hospitalisation initiale. Un suivi sur une plus longue durée aurait été intéressant.

Un total de 1563 patients a été considéré éligible à la suite de l'évaluation initiale. Cependant, il n'y a que 778 patients qui ont été finalement inclus dans l'étude. Cette discordance entre le nombre de patients éligibles et le nombre de patients inclus pourrait donc diminuer la généralisation des résultats présentés.

La validité externe de cette étude demeure limitée. Il y a notamment plus de 85 % des patients qui ont une cirrhose alcoolique et peu de patients avec une dysfonction d'organe extra-hépatique.

Financement de l'étude

Cette étude a été financée par le *Health Innovation Challenge fund* (*Wellcome Trust and Department of Health and Social Care*), soit une agence gouvernementale britannique.

Un seul auteur, Nick Freemantle, rapporte des conflits d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique en tant que consultant et expert.

Mise en perspective selon l'état des connaissances

Un guide de pratique récent publié par le *Canadian Blood Services* [4] cite les indications de l'albumine hyperoncotique et mentionne qu'« Il n'y a aucune donnée forte pour soutenir l'utilisation de l'albumine en hypoalbuminémie».

En ce qui a trait à l'ajout d'une thérapie d'albumine au traitement standard chez les patients cirrhotiques décompensés, cette question est nouvelle et donc peu étudiée dans la littérature. À notre connaissance, aucune méta-analyse ou revue systématique n'a étudié la littérature à ce sujet. De petites études ont été menées sur le sujet, mais les résultats sont difficiles à interpréter.

Un essai clinique randomisé récent de 118 patients n'a pas réussi à démontrer de différence de mortalité intra-hospitalière, ni de résolution d'infections chez des patients hospitalisés pour cirrhose et infection (autre qu'une péritonite bactérienne spontanée) [5]. Cependant, cette étude démontrait une réduction du risque d'infection nosocomiale et une résolution d'insuffisance hépatique aiguë sur chronique importante. Il n'y avait pas d'augmentation d'effets indésirables.

Selon un 2^e essai clinique randomisé chez la même population [6], l'ajout d'albumine à la thérapie standard retardait l'apparition d'insuffisance rénale, mais ne changeait pas la mortalité ni la fonction rénale à 3 mois. De plus, cette étude rapportait une augmentation d'œdème pulmonaire dans le groupe recevant l'albumine.

Références

1. Bajaj, J. S., O'Leary, J. G., et al. (2012). Second infections independently increase mortality in hospitalized patients With cirrhosis: the north american consortium for the study of end-stage liver disease (NACSELD) experience. *Hepatology*, 56(6), 2328-2335. <https://doi.org/10.1002/hep.25947>
2. O'Brien, A. J., Fullerton, J. N., et al. (2014). Immunosuppression in acutely decompensated cirrhosis is mediated by prostaglandin E2. *Nature Medicine*, 20(5), 518-523. <https://doi.org/10.1038/nm.3516>
3. China, L., Skene, S. S., et al. (2018). ATTIRE: Albumin To prevenT Infection in chronic liveR failurE: study protocol for an interventional randomised controlled trial. *BMJ Open*, 8(10), e023754. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023754>
4. Clarke, G. et Yan, M. (2018). Chapter 3—Albumin. Dans *Canadian Blood Services* (dir.), *Clinical Guide to Transfusion*. <https://professionaleducation.blood.ca/en/albumin>
5. Fernández, J., Angeli, P., et al. (2020). Efficacy of Albumin Treatment for Patients with Cirrhosis and Infections Unrelated to Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18 (4), 963–973. e914. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.055>
6. Thévenot, T., Bureau, C., et al. (2015). Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial. *Journal of Hepatology*, 62 (4), 822–830. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.017>

Avertissement:

Tous les éléments du contenu sont présentés à titre informatif et éducatif seulement et ne remplacent en rien les conseils d'un médecin. AMC Impact inc. se dégage de toute responsabilité civile ou légale découlant de toute erreur ou omission, ou de l'utilisation de tout renseignement contenu aux présentes.