

Substitution en albumine: revue des indications en médecine interne générale

DOMINIQUE DUMAS^a, Dr MALIK BENMACHICHE^a et Dr DAVID GACHOUD^{a,b}

Rev Med Suisse 2021; 17: 2022-6

L'albumine exerce de multiples fonctions physiologiques, notamment: maintien de la pression oncotique, liaison à d'autres molécules plasmatiques, immunomodulation et stabilisation endothéliale. Face aux potentiels effets délétères de l'hypoalbuminémie, la question d'une substitution se pose. Chez le patient cirrhotique, les indications à la substitution sont bien définies avec un consensus scientifique pour la péritonite bactérienne spontanée, la dysfonction circulatoire postparacentèse de grand volume et le syndrome hépatorenal. Néanmoins, en cas d'encéphalopathie hépatique ou d'hypoalbuminémie chez le patient non cirrhotique, le consensus est absent et les résultats des études divergent. Dans cet article, nous présentons les différentes indications à sa substitution, en mettant l'accent sur les études récentes en la matière.

Albumin substitution: A review of the indications in general internal medicine

Albumin has multiple physiological functions such as maintenance of oncotic pressure, binding of plasmatic molecule, immunomodulation and endothelial stabilization. Considering potential negative effects of hypoalbuminemia, the question of albumin substitution arises. For cirrhotic patients, indications for substitution are well established with a scientific consensus for spontaneous bacterial peritonitis, paracentesis-induced circulatory dysfunction and hepatorenal syndrome. However, in the case of hepatic encephalopathy or of hypoalbuminemia in non-cirrhotic patients, the scientific consensus is absent, and the results of clinical studies differ. In this article, we present the different indications of albumin substitution by examining the most recent studies.

INTRODUCTION

L'albumine est la protéine sérique la plus abondante chez l'homme (soit environ 50% des protéines sériques). Connue principalement pour son effet oncotique et sa fonction de transport de molécules endogènes et exogènes, l'albumine possède de nombreuses autres fonctions physiologiques, comme, un effet antioxydant, immunomodulateur ou encore stabilisateur de l'endothélium. Une hypoalbuminémie peut

ainsi entraîner des complications multiples et variées; elle est d'ailleurs un facteur prédictif indépendant de mortalité. Il est dès lors nécessaire de déterminer les bénéfices et risques d'une substitution en albumine.

Dans cet article, nous décrivons d'abord les effets physiologiques de l'albumine, puis abordons les causes d'hypoalbuminémie. Nous présentons enfin les différentes indications à sa substitution, en mettant un accent particulier sur les études les plus récentes en la matière.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les caractéristiques physiques et chimiques de l'albumine ainsi que ses effets biologiques sont détaillés dans les **tableaux 1** et **2**.^{1,2}

ÉTIOLOGIES

Classiquement, une hypoalbuminémie s'explique par:¹

- Une diminution de la synthèse d'albumine (par exemple, dans l'insuffisance hépatique, l'abus d'alcool en tant que tel,³ le sepsis, la dénutrition...).
- Une augmentation de la perte d'albumine (par exemple, dans le syndrome néphrotique, les entéropathies exsudatives...).
- Une augmentation des fuites transcapillaires (par exemple, dans le sepsis, la cirrhose, l'insuffisance cardiaque...).

Ces mécanismes peuvent se combiner. Par exemple, la cirrhose provoque une diminution de production d'albumine par destruction d'hépatocytes, une augmentation des fuites transcapillaires et une perte rénale, quoique modeste, lors de syndrome hépatorenal (par définition, la protéinurie est inférieure à 500 mg/jour).

INDICATIONS À LA SUBSTITUTION

Chez le patient cirrhotique

Chez le patient cirrhotique, le déficit en albumine entraîne de nombreux effets délétères.² On note que:

- La diminution de la pression oncotique entraîne une baisse de la pression artérielle avec activation du système vasoconstricteur et hyponatrémie par stimulation de la vasopressine.
- La diminution de la pression oncotique s'associe à une

^aService de médecine interne, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, ^bUnité de pédagogie médicale, École de médecine, Faculté de biologie et de médecine, Université de Lausanne, 1004 Lausanne
dominique.dumas2@chuv.ch | malik.benmachiche@chuv.ch
david.gachoud@chuv.ch

TABLEAU 1 Caractéristiques physiques et biologiques de l'albumine

^aDouble effet des corticostéroïdes: effet de stimulation de la synthèse de l'albumine et d'augmentation de son catabolisme.

	Contexte physiologique	Contexte pathologique
Production	Exclusivement hépatique, avec: • soit 200 mg/kg/jour (soit 14 g/jour pour un individu de 70 kg) • soit un renouvellement quotidien de 4% du total	Altérée dans de multiples contextes, notamment: • diminution de la synthèse par IL-1, IL-6 et TNF α • augmentation par les corticostéroïdes ^a
Distribution	Intravasculaire: 30-40% Extravasculaire: 60-70%	
Concentration sérique	Taux physiologique: 35-45 g/l	Hypoalbuminémie < 35 g/l Hypoalbuminémie sévère < 20-25 g/l (selon les auteurs)
Quantité totale	Environ 300 g pour un individu de 70 kg	
Diffusion transcapillaire	5%/h	Fuites capillaires augmentées lors de cirrhose, insuffisance cardiaque, sepsis, chirurgie majeure...
Stockage	Aucun	
Élimination	<ul style="list-style-type: none"> • Perte par dégradation: <ul style="list-style-type: none"> - peau et muscle (40-60%) - foie (< 15%) - rein (10% par dégradation) - moelle osseuse - endothélium • Perte digestive (10%) • Peu de perte rénale (< 20 mg/jour) 	Catabolisme augmenté par les corticostéroïdes ^a
Demi-vie totale	Environ 10-12 jours	
Demi-vie sérique après sécrétion hépatique	Environ 15-16 h	Diminuée notamment en cas d'augmentation des fuites capillaires

(Adapté des réf. 1,2).

TABLEAU 2 Effets biologiques de l'albumine

NF- κ B: facteur de transcription nucléaire κ B; NO: monoxyde d'azote.

Effet oncotique	L'albumine représente 80% de la pression oncotique colloïde
Effet sur l'acide folique	Protège l'acide folique de la photodégradation
Effet sur l'équilibre acide-base	Étant notamment chargée négativement, l'albumine peut agir comme tampon
Effet antioxydant	L'albumine capte certains agents oxydants et limite les lésions oxydatives
Effet de réservoir de NO	Participe à moduler le taux local de NO et ainsi à améliorer l'hémodynamique
Effet immunomodulateur	L'albumine augmente l'activité du glutathion intracellulaire, régule l'activation du NF- κ B, inhibe le TNF α
Effet stabilisateur endothélial	L'inflammation et le stress oxydatif altèrent l'intégrité tissulaire et fonctionnelle des parois vasculaires L'albumine stabilise l'endothélium par ses fonctions immunomodulatrice et antioxydante
Effet antimicrobien	Propriétés antimicrobiennes et propriété de captation d'endotoxines décrite dans des études in vitro
Effet anticoagulant et antiagrégant	Léger effet héparine-like sur la coagulation, donc, en cas d'hypoalbuminémie sévère, risque potentiel d'événements thromboemboliques. Effet antiagrégant, notamment par la régulation des taux de NO

atteinte de l'intégrité physique et fonctionnelle de l'endothélium (stress oxydatif et inflammatoire) et à l'augmentation consécutive des fuites transcapillaires pour entraîner une ascite et aggraver l'hypovolémie artérielle effective.

- La diminution de la stabilisation endothéliale entraîne une dérégulation du tonus vasculaire, ce qui favorise la vasodi-

latation splanchnique.

- La diminution de l'immunomodulation favorise les translocations bactériennes digestives.
- La diminution de la pression artérielle s'associe à l'altération de l'immunomodulation et à la diminution des effets antioxydants pour provoquer des dysfonctions d'organes multiples.

Au vu des effets négatifs de l'hypoalbuminémie, les études sur la substitution en albumine chez le patient cirrhotique ont pu mener à des indications clairement établies. Nous les résumons selon les recommandations de l'EASL⁴ (European Association for the Study of the Liver) dans le **tableau 3**.

En dehors de ces indications reconnues, il existe d'autres situations, chez le patient cirrhotique, où la substitution en albumine est prometteuse.

Substitution à long terme

Plusieurs études ont examiné le bénéfice d'une substitution à long terme chez les patients cirrhotiques.

ANSWER¹¹ est une étude prospective, randomisée, en protocole ouvert, comparant l'administration hebdomadaire d'albumine (n = 218) avec la prise en charge standard (n = 213) chez des patients avec une cirrhose décompensée et une ascite persistant malgré le traitement diurétique. La mortalité à 18 mois était significativement abaissée chez ceux avec substitution en albumine hebdomadaire (27 vs 44%, p = 0,027). L'étude montrait également une diminution du nombre de paracentèses nécessaires et d'ascites réfractaires, et une amélioration de l'hyponatrémie et du risque de syndrome hépatorénal. Néanmoins, cette étude présente plusieurs biais,

TABLEAU 3

Indications reconnues de l'albumine chez le patient cirrhotique selon les recommandations EASL 2018

^aNiveau d'évidence I: étude randomisée et contrôlée.

^bNiveau d'évidence II-2: étude analytique de type cohorte ou cas-témoins.

^cÀ moins de 5 litres, pas de recommandation officielle. Néanmoins, une étude randomisée en protocole ouvert (n = 40) montre, chez les patients avec une pathologie hépatique chronique cirrhotique ou non cirrhotique, une atteinte hépatique aiguë surajoutée (par exemple, hépatite E, réactivation d'une hépatite B, hépatite alcoolique aiguë ou hépatite médicamenteuse aiguë), qu'une substitution d'emblée (8 g/l) réduit les complications et la mortalité.¹⁰
EASL: European Association for the Study of the Liver.

Indication	Posologies	Niveau d'évidence	Grade de recommandation	Réf.
Péritonite bactérienne spontanée	1,5 g/kg au diagnostic, puis 1 g/kg au 3 ^e jour (en association avec antibiothérapie et paracentèse)	I ^a	Grade 1 (forte)	5,6
Syndrome hépatorénal de type 1	Albumine à 20%, à 20-40 g/jour (en association avec terlipressine) jusqu'à réponse complète ou maximum 14 jours (à adapter selon état volémique)	II-2 ^b	Grade 1 (forte)	7
Dysfonction circulatoire post-paracentèse ^c	8 g/l à partir de 5 litres d'ascite ponctionnés	I ^a	Grade 1 (forte)	8
Crampes musculaires	Albumine IV sans précision exacte de posologie (dans l'étude ⁸ : 25 g/semaine chez des patients cirrhotiques avec au moins 3 crampes/semaine avec une albuminémie moyenne à 31 g/l avant traitement) (alternative: baclofène)	I ^a	Grade 1 (forte)	9

dont l'absence d'un protocole en double aveugle et un suivi clinique plus fréquent dans le groupe albumine en raison des perfusions hebdomadaires. Une autre étude, plus petite (n = 45) et non randomisée, montre également le bénéfice d'une substitution à long terme sur la mortalité.¹²

À l'inverse, l'étude MACHT,¹³ randomisée et en double aveugle, comparant une substitution bihebdomadaire + midodrine (vasoconstricteur) au placebo ne démontre pas d'amélioration de la mortalité. Néanmoins, dans cette étude, la durée du traitement substitutif est relativement courte (médiane de 80 jours) et des bénéfices à plus long terme ne peuvent pas être exclus.

Certaines études suggèrent donc un bénéfice de la supplémentation en albumine au long cours chez les patients cirrhotiques, mais d'autres recherches sont nécessaires pour consolider cette hypothèse.

Encéphalopathie hépatique

L'encéphalopathie hépatique est due à la perte de la fonction de détoxification effectuée par le foie. Dans ce contexte, de multiples neurotoxines, comme l'ammonium, parviennent jusqu'au système nerveux central et entraînent une altération des fonctions cognitives, jusqu'au coma. L'hypothèse est que l'albumine – par ses effets de chélation des neurotoxines, ainsi que ses effets anti-inflammatoires et antioxydants – pourrait améliorer l'encéphalopathie.

Une étude¹⁴ randomisée, en protocole ouvert, conduite chez des patients cirrhotiques avec encéphalopathie hépatique, a évalué l'efficacité d'une association d'albumine IV + lactulose (n = 60) vs lactulose seul (n = 60). 75% des patients dans le groupe lactulose + albumine vs 53% dans le groupe lactulose seul ont présenté une rémission complète de l'encéphalopathie dans les 10 jours (p = 0,03). Cela est associé à une diminution plus importante des cytokines (TNF α , IL-6, IL-18) et des endotoxines dans le groupe lactulose + albumine.

Une autre étude¹⁵ infirme néanmoins cet effet bénéfique sur l'encéphalopathie. Les résultats opposés de cette étude

pourraient s'expliquer par l'évaluation plus précoce du critère de jugement primaire (4^e vs 10^e jour) et par une plus grande proportion d'encéphalopathies modérées dans cette seconde étude.

Davantage d'études au design strict sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Infections autres que la péritonite bactérienne spontanée

Les effets immunomodulateurs et antibactériens de l'albumine suggèrent qu'une substitution pourrait diminuer le risque infectieux.

Une étude¹⁶ randomisée, menée chez des patients cirrhotiques décompensés nouvellement hospitalisés, a comparé l'administration d'albumine IV avec une cible d'albuminémie à 30 g/l (n = 380) à une prise en charge standard (n = 397). Elle ne montre pas de bénéfice à la substitution en albumine (critère de jugement primaire composite: incidence de nouvelles infections, dysfonction rénale et mortalité). L'analyse isolée de l'incidence de nouvelles infections ne montre pas de différence entre les deux groupes.

Cette étude présente quelques limitations telles qu'un design en protocole ouvert et une population de cirrhose principalement d'origine éthylique (91,3% dans le groupe albumine et 88,2% dans le groupe témoin). Des résultats différents pour des cirrhoses d'autres causes ne sont pas exclus. De nouvelles études sont nécessaires. Il n'existe actuellement pas d'indication à l'albumine pour le traitement ou la prévention d'infections autres que la péritonite bactérienne spontanée.

Chez le patient non cirrhotique

Réanimation volémique

En raison de son effet oncotique, l'albumine est une solution de remplissage efficace lors d'hypovolémie. Néanmoins, d'une manière générale, il n'y a pas de bénéfice sur la mortalité de l'albumine comparativement aux solutions cristalloïdes.¹⁷ De plus, l'albumine étant plus chère (d'un

facteur 30) que les solutions cristalloïdes et étant liée à un risque anaphylactique plus élevé, les solutions cristalloïdes sont administrées en première intention en cas d'état de choc ou d'hypovolémie.

Dans les cas particuliers du choc septique ou du sepsis, deux méta-analyses publiées en 2011 et 2014^{18,19} démontrent un léger bénéfice sur la mortalité avec l'administration d'albumine en supplément des cristalloïdes. Une étude publiée après la réalisation de ces 2 méta-analyses²⁰ montre des bénéfices sur la mortalité seulement dans une analyse post-hoc, dans le sous-groupe des patients en choc septique. Un des effets supposés est une stabilisation du glycocalyx au niveau de l'endothélium vasculaire,²¹ cependant sans preuve d'effet sur la fuite capillaire. Dans ce contexte, les guidelines²² de la Surviving Sepsis Campaign proposent l'utilisation d'albumine, en complément des cristalloïdes, pour la réanimation volémique, si une quantité substantielle de cristalloïdes est requise (recommandation faible, faible niveau d'évidence). L'aspect vague de ces recommandations sur le moment où introduire l'albumine et sa posologie laisse une marge d'interprétation importante aux cliniciens.

Gestion des œdèmes et anasarque avec hypoalbuminémie

L'hypoalbuminémie est l'un des facteurs clés de la formation d'œdème par la diminution de la pression oncotique et une stabilisation moindre de l'endothélium. Néanmoins, l'hypoalbuminémie est rarement seule en cause. D'autres facteurs sont impliqués: notamment, la rétention hydrosodée par l'activation du système rénine-angiotensine, la stimulation de la vasopressine ou encore le remplissage volémique agressif.^{23,24} De plus, les diurétiques se lient de façon importante à l'albumine. En cas d'hypoalbuminémie, la concentration sérique des diurétiques diminue, et en conséquence leur effet. En théorie, la perfusion d'albumine devrait augmenter le volume intravasculaire et la diurèse.²⁵

Néanmoins, les résultats des études cliniques divergent. Certaines études montrent une amélioration de la diurèse avec une combinaison d'albumine et diurétique dans le syndrome néphrotique²⁶⁻²⁸ ou l'insuffisance rénale chronique.²⁹ À l'inverse, d'autres études ont infirmé cette hypothèse.³⁰⁻³³

Il faut noter que toutes ces études sont de petites tailles et de qualité faible. Notamment plusieurs de ces études ont été effectuées chez des patients avec des hypoalbuminémies modérées, entre 26 et 30 g/l en moyenne.^{26,29,31,32} Un effet plus important de la substitution en albumine en cas d'hypoalbuminémie sévère n'est pas exclu.

En conclusion, la perfusion d'albumine peut être envisagée en cas d'hypoalbuminémie sévère (< 20-25 g/l) associée à des œdèmes réfractaires au traitement diurétique. Ceci doit être confirmé par des études dédiées.

Dysfonction circulatoire postparacentèse hors cirrhose

Concernant le risque de dysfonction circulatoire postparacentèse, les études ont été réalisées chez des patients cirrhotiques. Il n'y a pas l'évidence d'un bénéfice de l'albumine dans d'autres étiologies d'ascite. Néanmoins, en raison du risque de complication faible de l'albumine IV, celle-ci est tout de même souvent administrée en pratique clinique.³⁴

RISQUE DE L'ADMINISTRATION D'ALBUMINE

Les solutions d'albumine IV sont issues de produit humain. Elles présentent ainsi un risque anaphylactique (4 cas/1000 patients).¹⁷ Pour la même raison, un risque infectieux théorique ne peut être exclu. Néanmoins, au vu des mesures actuelles de prévention appliquées aux produits issus de sérum humain, ce risque infectieux est très faible. La majorité des effets indésirables restant peuvent être attribués aux risques hypervolémiques (insuffisance cardiaque aiguë, hypertension artérielle...).

PRIX ACTUEL SELON COMPENDIUM.CH

Le prix public de 20 g d'albumine IV varie actuellement entre 95 et 125 CHF.

CONCLUSION

L'albumine est une protéine aux multiples facettes et une carence a des conséquences variées. Les indications actuelles à sa substitution sont surtout validées chez les patients cirrhotiques. Il y a peu d'indications actuellement à une substitution d'albumine chez les patients non cirrhotiques. Il reste néanmoins de nombreuses situations cliniques où l'albumine est prescrite par les médecins en se basant sur des hypothèses physiopathologiques valables, en l'absence d'évidence scientifique. Son administration présente certains risques et a un coût, qu'il s'agit de bien prendre en compte. Des études au design strict sont nécessaires pour affiner les connaissances sur les bénéfices de la substitution.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les indications actuellement reconnues de la substitution en albumine sont la péritonite bactérienne spontanée, la dysfonction circulatoire postparacentèse de large volume, le syndrome hépatorénal et les crampes chez le patient cirrhotique
- Le remplissage par albumine peut être envisagé, en complément des cristalloïdes, lors de situations de choc septique si une quantité substantielle de cristalloïdes est requise
- En cas d'œdème réfractaire aux diurétiques avec hypoalbuminémie sévère chez tout patient, l'administration d'albumine peut être envisagée

STRATÉGIE DE RECHERCHE DANS PUBMED

Les données utilisées pour cette revue ont été identifiées par une recherche *PubMed* et *Cochrane* des articles publiés en anglais ou en français dans le domaine de la médecine interne générale, de la gastroentérologie, de la médecine intensive et de la néphrologie. Les articles ont été inclus dans la liste des références s'ils présentaient une approche originale pour chacune des sections principales de la revue ou couvraient les sujets suivants: la physiopathologie de l'hypoalbuminémie, les indications à la substitution à l'albumine IV, les indications au remplissage volémique par albumine.

Les deux principaux mots-clés utilisés pour la recherche étaient «albumin» et «hypoalbuminemia». Un sous-ensemble de critères a été simultanément utilisé avec ces deux termes, il comprenait les mots-clés suivants: «physiology», «physiopathology», «cirrhosis», «spontaneous bacterial peritonitis», «hepatorenal syndrome», «post-paracentesis circulatory dysfunction», «long-term», «hepatic encephalopathy», «infection», «sepsis», «shock», «hemodynamic instability», «burn», «peritoneal carcinosis», «nephrotic syndrome», «edema» et «adverse effect».

1 **Gatta A, Verardo A, Bolognesi M. Hypoalbuminemia. *Intern Emerg Med* 2012;7:5193-9.
 2 **Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, et al. Albumin: Pathophysiologic Basis of its Role in the Treatment of Cirrhosis and its Complications. *Hepatology* 2013;58:1836-46.
 3 Oratz M, Rothschild MA, Schreiber SS. Alcohol, Amino Acids, and Albumin Synthesis. II. Alcohol Inhibition of Albumin Synthesis Reversed by Arginine and Spermine. *Gastroenterology* 1976;71:123-7.
 4 *Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Decompensated Cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406-60.
 5 Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of Intravenous Albumin on Renal Impairment and Mortality in Patients with Cirrhosis and Spontaneous Bacterial Peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403-9.
 6 Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin Infusion Improves Outcomes of Patients With Spontaneous Bacterial Peritonitis: A Meta-analysis of

Randomized Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:123-130.e1.
 7 Ortega R, Ginès P, Uriz J, et al. Terlipressin Therapy with and without Albumin for Patients with Hepatorenal Syndrome: Results of a Prospective, Nonrandomized Study. *Hepatology* 2002;36:941-8.
 8 Manzocchi S, Nendaz M, Spahr L. Administration d'albumine lors de paracentèse évacuatrice dans la cirrhose : dogme ou évidence ? *Rev Med Suisse* 2012;8:1956-60.
 9 Angeli P, Albino G, Carraro P, et al. Cirrhosis and Muscle Cramps: Evidence of a Causal Relationship. *Hepatology* 1996;23:264-73.
 10 Arora V, Vijayaraghavan R, Maiwall R, et al. Paracentesis-Induced Circulatory Dysfunction With Modest-Volume Paracentesis Is Partly Ameliorated by Albumin Infusion in Acute-on-Chronic Liver Failure. *Hepatology* 2020;72:1043-55.
 11 Caraceni P, Riggio O, Angeli P, et al. Long-Term Albumin Administration in Decompensated Cirrhosis (ANSWER): An Open-Label Randomised Trial. *Lancet* 2018;391:2417-29.
 12 Pascoli MD, Fasolato S, Piano S,

Bolognesi M, Angeli P. Long-Term Administration of Human Albumin Improves Survival in Patients with Cirrhosis and Refractory Ascites. *Liver Int* 2019;39:98-105.
 13 Solà E, Solé C, Simón-Talero M, et al. Midodrine and Albumin for Prevention of Complications in Patients with Cirrhosis Awaiting Liver Transplantation. A Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Hepatol* 2018;69:1250-9.
 14 Sharma BC, Singh J, Srivastava S, et al. Randomized Controlled Trial Comparing Lactulose Plus Albumin Versus Lactulose Alone for Treatment of Hepatic Encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:1234-9.
 15 Simón-Talero M, García-Martínez R, Torrens M, et al. Effects of Intravenous Albumin in Patients with Cirrhosis and Episodic Hepatic Encephalopathy: A Randomized Double-Blind Study. *J Hepatol* 2013;59:1184-92.
 16 China L, Freemantle N, Forrest E, et al. A Randomized Trial of Albumin Infusions in Hospitalized Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med* 2021;384:808-17.
 17 Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, et al. Colloids Versus Crystalloids for Fluid Resuscitation in Critically Ill People. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8:CD000567.
 18 Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S. The Role of Albumin as a Resuscitation Fluid for Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 2011;39:386-91.
 19 Rochweg B, Alhazzani W, Sindi A, et al. Fluid Resuscitation in Sepsis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Ann Intern Med* 2014;161:347-55.
 20 Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin Replacement in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock. *N Engl J Med* 2014;370:1412-21.
 21 Vincent JL, Russell JA, Jacob M, et al. Albumin Administration in the Acutely Ill: What is New and Where Next? *Crit Care* 2014;18:231.
 22 Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43:304-77.
 23 Meena J, Bagga A. Current Perspectives in Management of Edema in Nephrotic Syndrome. *Indian J Pediatr* 2020;87:633-40.

24 Siddall EC, Radhakrishnan J. The Pathophysiology of Edema Formation in the Nephrotic Syndrome. *Kidney Int* 2012;82:635-42.
 25 Brater DC. Diuretic Therapy. *N Engl J Med* 1998;339:387-95.
 26 Fliser D, Zurbruggen I, Mutschler E, et al. Co-Administration of Albumin and Furosemide in Patients with the Nephrotic Syndrome. *Kidney Int* 1999;55:629-34.
 27 Ghafari A, Mehdizadeh A, Alavi-Darazam I, et al. Co-Administration of Albumin-Furosemide in Patients with the Nephrotic Syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011;22:471-5.
 28 Dharmaraj R, Hari P, Bagga A. Randomized Cross-Over Trial Comparing Albumin and Furosemide Infusions in Nephrotic Syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24:775-82.
 29 Phakdeekitcharoen B, Boonyawat K. The Added-Up Albumin Enhances the Diuretic Effect of Furosemide in Patients with Hypoalbuminemic Chronic Kidney Disease: a Randomized Controlled Study. *BMC Nephrol* 2012;13:92.
 30 Akcicek F, Yalnz T, Basci A, Ok E, Mees EJ. Diuretic Effect of Frusemide in Patients with Nephrotic Syndrome: Is It Potentiated by Intravenous Albumin? *BMJ* 1995;310:162-3.
 31 Chalasani N, Gorski JC, Horlander JC, et al. Effects of Albumin/Furosemide Mixtures on Responses to Furosemide in Hypoalbuminemic Patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1010-6.
 32 Mahmoodpoor A, Zahedi S, Pourakbar A, et al. Efficacy of Furosemide-Albumin Compared with Furosemide in Critically Ill Hypoalbuminemia patients Admitted to Intensive Care Unit: A Prospective Randomized Clinical Trial. *Daru* 2020;28:263-9.
 33 Oczkowski SJW, Mazzetti I, Meade MO, Hamielec C. Furosemide and Albumin for Diuresis of Edema (FADE): A Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Trials* 2014;15:222.
 34 Cavazzoni E, Bugiantella W, Graziosi L, Franceschini MS, Donini A. Malignant Ascites: Pathophysiology and Treatment. *Int J Clin Oncol* 2013;18:1-9.

* à lire
 ** à lire absolument