

# Albumine humaine comme traitement adjuvant du sepsis et du choc septique : mythe et réalité

## Human albumin as adjuvant treatment for sepsis and septic shock: myth and reality

J. Boisramé-Helms · A. Boivin · X. Delabranche · F. Meziani

Reçu le 30 septembre 2013 ; accepté le 25 novembre 2013  
© SRLF et Springer-Verlag France 2013

**Résumé** L'albumine est une macromolécule de forme monocaténaire, très soluble, à charge négative, pouvant se lier aux cations et aux anions. C'est une protéine multifonctionnelle, qui joue un rôle essentiel dans la physiologie et la détoxification, notamment par sa spécificité de ligand et sa capacité à lier un grand nombre de substances endogènes ou exogènes, comme les médicaments. L'albumine humaine est le principal déterminant de la pression oncotique et constitue un produit d'expansion volémique. Comparé à d'autres solutés de remplissage, il s'agit d'un produit dérivé du sang et coûteux. Même si l'usage de l'albumine semble sûr en termes d'effets hémodynamiques, de fonction rénale et de survie, son bénéfice comme produit de remplissage dans le choc septique est sujet à controverses et les données de la littérature, expérimentales et cliniques, sont contradictoires. L'albumine humaine possède enfin des propriétés antioxydantes et modulatrices de l'inflammation, qui permettent de diminuer la perméabilité capillaire. Sa présentation plasmatique sous forme réduite avec un groupement thiol libre, en grande partie à l'origine de ses propriétés antioxydantes, permet à l'albumine humaine de moduler potentiellement l'inflammation et le stress oxydant, la rendant ainsi bénéfique dans le choc septique, notamment via une amélioration de la dysfonction endothéliale. L'albumine serait aussi moins pro-inflammatoire que d'autres solutés de remplissage vasculaire, car elle diminue l'activation, l'extravasation et l'infiltration des neutrophiles au niveau tissulaire. Ces propriétés semblent être dose-dépendantes. Cette revue propose une actualisation des connaissances sur les caractéris-

tiques et propriétés de l'albumine et son indication dans le traitement du sepsis et du choc septique.

**Mots clés** Albumine humaine · Sepsis · Remplissage vasculaire · Inflammation · Stress oxydant

**Abstract** Albumin is a multifunctional protein which plays a major role in physiology, drugs pharmacokinetics, and detoxication, partly due to its ligand specificity and its ability to bind a large number of endogenous and exogenous substances. Albumin is the main determinant of oncotic pressure and is therefore used for volume expansion in hypovolemia, shock, burns, liver failure or chronic liver disease, and denutrition. If albumin appears to be safe as far as hemodynamic effects, renal function and survival are concerned, its benefit as fluid expander in septic shock is controversial and experimental as well as clinical data are contradictory. Compared to other plasma expanders, it is a blood-derived and expensive product. Albumin would finally have antioxidative properties and modulate inflammation, thus decreasing capillary permeability. Human albumin is indeed involved in the inflammatory and oxidative stress pathways modulation and may thus be beneficial in septic shock, through improvement of endothelial dysfunction. Albumin is also less pro-inflammatory than other plasma expanders, decreasing neutrophils activation and infiltration. It would even exhibit immunosuppressive effects. All these properties seem to be dose-dependent.

In severe sepsis, albumin could be useful for fluid resuscitation and as an antioxidative or anti-inflammatory adjuvant therapy. Albumin use for volume expansion is controversial, as experimental and clinical data diverge. Albumin is more expensive and at risk of blood pathogens transmission compared to crystalloids and other colloids. This review provides an update on albumin characteristics and properties and albumin indication in the treatment of sepsis and septic shock.

**Keywords** Human serum albumin · Sepsis · Fluid challenge · Oxidative stress

J. Boisramé-Helms · A. Boivin · X. Delabranche · F. Meziani (✉)  
Service de réanimation médicale, nouvel hôpital civil,  
hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1, place de l'Hôpital,  
F-67091 Strasbourg cedex, France  
e-mail : ferhat.meziani@chru-strasbourg.fr

J. Boisramé-Helms · X. Delabranche · F. Meziani  
EA 3072, Fédération de Médecine Translationnelle  
de Strasbourg (FMTS), Faculté de médecine,  
Université de Strasbourg, F-67000 Strasbourg, France

## Introduction

L'albumine est une protéine multifonctionnelle : elle présente une spécificité de ligand, joue le rôle de protéine de transport et possède une activité enzymatique propre. Le repliement de la molécule en une structure tertiaire compacte contribue à la formation de sites de fixation de substances endogènes (acides gras, bilirubine, métaux, etc.) ou exogènes et lui confère des rôles essentiels, dans la physiologie, la pharmacocinétique des médicaments et la détoxification. Elle module les voies de l'inflammation et participe au maintien de l'intégrité microvasculaire [1]. On lui attribue également des propriétés antioxydantes, voire modulatrices de l'inflammation. Enfin, du fait de sa masse molaire et de sa charge ionique, l'albumine contribue au contrôle de la pression oncotique et constitue un produit d'expansion volémique.

L'albumine a été utilisée depuis la fin des années 1940 comme thérapeutique dans de nombreuses pathologies, que ce soit dans l'hypovolémie et les états de choc, chez les grands brûlés, dans la défaillance hépatique ou les hépatopathies chroniques, ou chez les patients dénutris. Dans les états septiques graves, l'albumine pourrait avoir un intérêt particulier dans l'expansion volémique, mais également comme thérapeutique adjuvante [2]. L'utilisation de l'albumine comme produit de remplissage est cependant sujette à controverses et les données de la littérature divergent. Comparé à d'autres solutés de remplissage, il s'agit en plus d'un produit dérivé du sang, potentiellement à risque de transmission de pathogènes, dont la disponibilité est limitée et coûteuse. Le but de cette revue est d'actualiser les connaissances sur les caractéristiques et propriétés de l'albumine et sur sa place et son indication dans le traitement du sepsis et du choc septique.

## Synthèse de l'albumine

L'albumine est codée par un gène situé à proximité du centromère du chromosome 4, à la position q11-22. Il est constitué de 22 306 paires de bases et réparti en 15 exons et 11 introns. Plusieurs mutations de ce gène sont identifiées. On décrit ainsi 83 variants génétiques, les alloalbumines, aussi appelées bisalbumines. Ils sont dus à une mutation autosomique dominante rare ou acquise. Dix-sept de ces mutations aboutissent à une analbuminémie. L'implication physiopathologique de ces variants n'est pas connue, mais leur conformation est particulière et pourrait altérer qualitativement ou quantitativement les fonctions de ligand de la protéine [3]. En effet, dans les conditions physiologiques, l'albumine transporte et stocke plus de 99 % des acides gras non estérifiés plasmatiques et en cas d'albuminémie, on peut observer des dyslipidémies sévères. De nombreux polymorphismes au niveau d'un seul nucléotide sont également

identifiés. Leur rôle et conséquences cliniques et biologiques sont répertoriés dans une banque de données [4].

L'albumine est synthétisée au niveau hépatique. Chaque hépatocyte contient environ 3 000 molécules d'acides ribonucléiques messagers (ARNm) d'albumine. La traduction de l'ARNm aboutit à la génération de la pré-pro-albumine, qui est transformée dans le réticulum endoplasmique en pro-albumine, une protéine de 609 acides aminés, avec un pro-peptide de six acides aminés et un signal peptide de 18 résidus à l'extrémité N-terminale. La protéine est ensuite clivée par une furine, une endoprotéase de l'appareil de Golgi, pour obtenir la protéine mature, composée de 585 acides aminés et avec un poids moléculaire de 66438 Da. Elle est ensuite exportée sous la forme d'une chaîne non glycosylée, avec un seul résidu tryptophane et un groupe sulfhydryle cystéinylé dans le sang, où sa concentration est de l'ordre de 35 à 50 g/L [5].

## Structure de l'albumine

L'albumine est une macromolécule de forme monocaténaire, très soluble, à charge négative (du fait de la prévalence des résidus acides sur les résidus basiques à pH 7), pouvant se lier aux cations et aux anions. L'albumine contient 35 résidus cystéine, qui forment 17 ponts disulfures et laissent une cystéine libre en position 34. Les ponts disulfures sont en partie responsables de la stabilité de l'albumine et de sa longue demi-vie (18 jours). Un mécanisme de rétrocontrôle assure un équilibre entre la synthèse hépatique et la dégradation intracellulaire de la protéine, par des protéases lysosomiales [5].

La structure secondaire de l'albumine est formée par trois domaines homologues (I, II et III), contenant chacun deux hélices hélicoïdales (A et B), respectivement au nombre de 4 et 6, et des hélices interdomaines reliant les domaines IB et IIA, et IIB et IIIA. Les domaines s'assemblent et donnent une molécule en forme de cœur. Cette conformation n'est cependant pas immuable et varie en fonction du pH. De plus, une fois synthétisée, l'albumine subit de nombreux changements. Elle peut ainsi être acétylée à son extrémité N-terminale, subir une cystéinylation, homocystéinylation ou glutathionylation au niveau de la cystéine 34 [5].

## Propriétés biochimiques de l'albumine

### Spécificité de ligand et protéine de transport

Dans les conditions physiologiques, l'albumine est capable de se lier à un grand nombre de composés endogènes ou exogènes (molécules de bas poids moléculaire, peptides et protéines), en raison du grand nombre de domaines qu'elle arbore et de la modulation de sa conformation tridimensionnelle. L'albumine subit des changements de conformation



(isomérisation) en fonction du pH et de la présence d'effecteurs allostériques. L'ensemble des peptides et protéines liés à l'albumine est appelé « albuminome » ; 35 protéines, dont l'angiotensinogène, les apolipoprotéines, l'hémoglobine, le plasminogène, la prothrombine, la transferrine, sont liées à l'albumine [6]. Du fait de son abondance dans le plasma, l'albumine est responsable de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie de nombreux médicaments comme la warfarine, l'ibuprofène..., et en régule la biodisponibilité. La fraction liée à l'albumine peut aller jusqu'à 90 %, ce qui explique que l'augmentation d'un ligand endogène de l'albumine (comme l'hème ferrique au cours d'une anémie hémolytique) peut être responsable d'une libération plasmaticque massive de la molécule pharmaceutique, pouvant conduire à des surdosages médicamenteux [7].

L'albumine constitue le principal transporteur des acides gras à chaîne longue, grâce à neuf sites de liaison (FA1 à FA9). Ces sites peuvent également accueillir d'autres ligands, comme l'hème, la bilirubine et les porphyrines pour le site FA1 [7].

### Pouvoir oncotique de l'albumine

Au cours des maladies inflammatoires, comme le sepsis sévère et le choc septique, la perméabilité capillaire est augmentée et aboutit à une fuite transcapillaire des protéines sériques, parmi lesquelles figure l'albumine, avec pour conséquences une chute de la pression oncotique plasmaticque, une extravasation des fluides vers le secteur interstitiel, une hypovolémie et une hypotension artérielle [8].

Dans les conditions physiologiques, environ 40 % de l'albumine est contenue dans le secteur vasculaire et 60 % dans le secteur extravasculaire. L'albumine représente environ 60 % des protéines du plasma (2 g/kg de poids) et constitue de ce fait le principal déterminant (60 à 80 %) du pouvoir oncotique plasmaticque et de la répartition des fluides entre les différents compartiments du corps. La part principale de l'effet oncotique de l'albumine est attribuée aux effets osmotiques liés à sa masse molaire. L'autre part de cet effet s'explique par l'équilibre de Gibbs-Donnan, caractérisant le comportement des molécules chargées, comme l'albumine, qui ne sont pas distribuées de façon égale de chaque côté d'une membrane semi-perméable : l'albumine, chargée négativement à pH physiologique, attire les molécules chargées positivement comme le sodium (et donc l'eau) dans le compartiment intravasculaire [2].

### L'albumine comme produit de remplissage vasculaire

Les colloïdes ont un plus grand pouvoir oncotique que les cristalloïdes et leur poids moléculaire étant élevé, ils

devraient rester plus longtemps dans le secteur intravasculaire, avec pour conséquence, une augmentation de la pression oncotique et une expansion volémique plus efficace. Cependant, leur demi-vie et efficacité en conditions inflammatoires, comme au cours du sepsis, sont probablement affectées par une augmentation de la perméabilité capillaire [9]. Après administration de 200 mL d'albumine hyperoncotique à 20 % à des sujets en choc septique comparés à des sujets sains contrôles, Magarson et al. ont ainsi montré que la concentration d'albumine reste augmentée dans le compartiment intravasculaire plusieurs heures après son administration en bolus et diminue plus rapidement chez les patients septiques [10].

La dysfonction endothéliale décrite au cours du choc septique est à l'origine de la perte de la fonction barrière de l'endothélium, notamment par altération du glycocalyx. Ce dernier est composé de protéoglycanes, de sialoprotéines et de molécules adsorbées, notamment l'albumine. Il joue un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie vasculaire, constitue une surface anticoagulante, grâce à ses charges négatives qui repoussent les plaquettes et permettent l'interaction avec les facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants. Le glycocalyx jouerait également un rôle de « filtre » en retenant les molécules d'albumine [11] et participe ainsi au gradient de pression oncotique. La dégradation du glycocalyx est en partie responsable de la fuite de liquide du secteur intravasculaire vers le secteur interstitiel, à l'origine d'œdème tissulaire, avec pour conséquence une altération de l'extraction en oxygène et une hypoxie tissulaire [12]. L'albumine interagirait avec le glycocalyx et réduirait l'hyperperméabilité capillaire [13].

La légitimité de l'albumine comme produit de remplissage vasculaire chez les patients hypovolémiques de réanimation ou en état de choc, notamment dans le choc septique, reste controversée et suscite un vif intérêt critique depuis plusieurs années. Les données de la littérature sont nombreuses et parfois contradictoires (Tableau 1), probablement parce que les études disponibles regroupent des populations de patients très hétérogènes et difficilement comparables [2]. Ainsi, en 1998, une méta-analyse rassemblant 30 essais cliniques randomisés, conclut que l'utilisation d'albumine comme soluté de remplissage chez des patients hypovolémiques chirurgicaux, brûlés ou présentant un déficit en albumine, est associée à une surmortalité [14]. En revanche, trois méta-analyses plus récentes, regroupant respectivement 55, 32 et 38 essais cliniques randomisés comparant l'usage de l'albumine et des cristalloïdes notamment chez les patients présentant une ascite, les nouveau-nés à haut risque et les patients chirurgicaux, traumatisés, brûlés, hypoalbuminémiques, ne montrent aucun effet sur la mortalité, mais concluent au surcoût et à la sécurité d'utilisation de l'albumine [15-17]. Enfin, l'essai randomisé et contrôlé de grande envergure SAFE (Saline vs Albumin Fluid Evaluation), comparant l'usage de l'albumine 4 % et

du soluté salé isotonique chez 6997 patients de réanimation nécessitant un remplissage vasculaire, ne montrait pas d'augmentation de la mortalité à 28 jours chez les patients traités par albumine [18], alors que chez les patients traumatisés crâniens, le remplissage vasculaire par albumine entraîne une surmortalité [19].

Plus spécifiquement, de nombreuses études se sont intéressées à l'intérêt potentiel de l'albumine dans le traitement du sepsis. L'analyse multivariée de 1218 patients en sepsis sévère de l'étude SAFE retrouve ainsi une diminution de la mortalité chez les patients traités par albumine [odds ratio (OR), 0,71] [20]. Une méta-analyse [21] regroupant 17 essais randomisés contrôlés, soit 1977 patients, comparant l'administration de différents solutés de remplissage chez les patients en sepsis sévère ou en choc septique, confirme la diminution de la mortalité dans le groupe rempli avec de l'albumine [OR, 0,82 ; intervalle de confiance 95 % (IC95), 0,67–1,00]. Lorsqu'elle est comparée aux cristalloïdes (7 essais randomisés, 1441 patients), les résultats sont encore plus en faveur de l'albumine [OR, 0,78. IC95, 0,62–0,99]. Enfin, dans une méta-analyse récente incluant 17 essais randomisés avec 1281 patients, Zhong et al. ont montré qu'aucun colloïde ne permet de diminuer la mortalité du choc septique [22].

En complément de ces données cliniques, des études expérimentales animales apportent des éléments nouveaux et complémentaires. Bark et al. ont récemment mis en évidence, dans un modèle de choc septique par péritonite chez le rat, que la vitesse de perfusion des colloïdes (hydroxyéthyl amidons 6 % 130/0,4, gélatines 4 % et albumine 5 %) influe sur l'augmentation du volume plasmatique trois heures après le début de la perfusion. Le gain de volémie plasmatique serait plus important pour une perfusion lente et plus marqué pour l'albumine que pour les autres colloïdes. Pour expliquer ce phénomène, les auteurs suggèrent qu'un soluté administré en bolus augmente de façon transitoire la pression artérielle et donc la pression capillaire, diminue les résistances pré-capillaires et l'hématocrite, le tout contribuant à une majoration de la fuite de liquide vers le secteur interstitiel. De plus, les auteurs rapportent des taux plasmatiques de lactate moins élevés par le biais d'une amélioration de la perfusion capillaire après l'administration lente d'albumine et une meilleure diurèse, comparés aux autres solutés [23].

Une étude récente FEAST, multicentrique, randomisée, contrôlée, menée par Maitland et al. [24], s'intéresse à une population de jeunes enfants africains du Kenya, Tanzanie et Ouganda (médiane 23 mois) présentant un sepsis sévère ou un choc septique, sans accès à la réanimation, remplis par

**Tableau 1** Études cliniques évaluant le remplissage vasculaire par albumine chez des patients de réanimation

Étude clinique	Patients	Comparateur de l'albumine	Critère de jugement principal	Effets de l'albumine
Finfer (SAFE) (2004)	6997 patients de réanimation nécessitant un remplissage vasculaire	Albumine 4 % vs. NaCl 0,9 %	Mortalité J28	Pas de différence
Myburgh (2007) Analyse post-hoc (SAFE)	460 traumatisés crâniens	Albumine 4 % vs. NaCl 0,9 %	Mortalité J28	Augmente la mortalité (RR, 1,6 ; IC95, 1,17-2,26 ; p<0,003)
Finfer (2011) Analyse post-hoc (SAFE)	1218 patients en choc septique	Albumine 4 % vs. NaCl 0,9 %	SOFA et mortalité	Pas de différence SOFA Diminue la mortalité (OR, 0,71 ; IC95 %, 0,52-0,97 ; p=0,03)
Dubois (2006)	100 patients de réanimation avec albuminémie < 30 g/L	Albumine 20 % vs. Ringer lactate	Delta SOFA J7/J1	Améliore la dysfonction d'organes (p=0,026)
Maitland (FEAST) (2011)	3141 enfants en sepsis sévère/ choc septique	Albumine 5 % vs. NaCl 0,9 %	Mortalité H48	Pas de différence
EARSS (en cours)	794 patients en choc septique	Albumine 20 % vs. NaCl 0,9 %	Mortalité J28	Pas de différence ?
ALBIOS (en cours)	1323 patients en choc septique	Albumine 20 % vs. cristalloïdes	Mortalité J28 et J90	Diminue la mortalité (42,6 vs. 48,4 % ; p = 0,03)

FEAST : *Fluid Expansion as Supportive Therapy* ; IC95 : intervalle de confiance 95 % ; SAFE : *Saline versus Albumin for Fluid Resuscitation* ; EARSS : *Early Albumin Resuscitation in Septic Shock* ; OR : odds ratio ; RR : risque relatif ; SOFA : *Sequential Organ Failure Assessment*.



bolus de 20 à 40 ml/kg de NaCl 0,9 % ou d'albumine 5 %. Le groupe contrôle était constitué par des enfants (ceux présentant une hypotension sévère étant exclus) ne recevant aucun remplissage vasculaire. L'étude met en évidence une surmortalité des enfants traités par remplissage vasculaire (NaCl 0,9 % ou albumine 5 %) comparés aux enfants du groupe contrôle, mais ne trouve pas de différence, en termes de mortalité à 48h, entre les enfants remplis avec du NaCl 0,9 % ou de l'albumine 5 %. Elle ne montre pas non plus de différence pour les critères secondaires (œdème pulmonaire, mortalité à quatre semaines, séquelles neurologiques). Les résultats de cette étude sont cependant difficiles à interpréter, car : (a) les critères d'inclusion sont plus larges que les définitions habituellement retenues pour le choc septique et incluent également les enfants avec une pathologie infectieuse et des signes d'hypoperfusion ; (b) le protocole a été modifié en cours d'étude avec une augmentation du volume des bolus (de 20 à 40 ml/kg) ; et (c) les pathologies des enfants incluent des anémies sévères (<5 g/dL), des pathologies neurologiques (encéphalopathies, méningites) et pulmonaires, qui peuvent être aggravées par un remplissage vasculaire (par hémodilution, altération du transport en oxygène, œdème tissulaire, etc.) [25].

Au vu de l'ensemble de ces données, les dernières recommandations pour la prise en charge du choc septique [26] préconisent un remplissage vasculaire initial de 30 mL/kg avec des cristalloïdes (dont éventuellement une partie peut être de l'albumine) (grade 1C). Elles recommandent également, avec un faible niveau de preuve (grade 2C), le recours à l'albumine en deuxième intention chez les patients en sepsis sévère ou choc septique, quand des volumes importants de cristalloïdes sont utilisés.

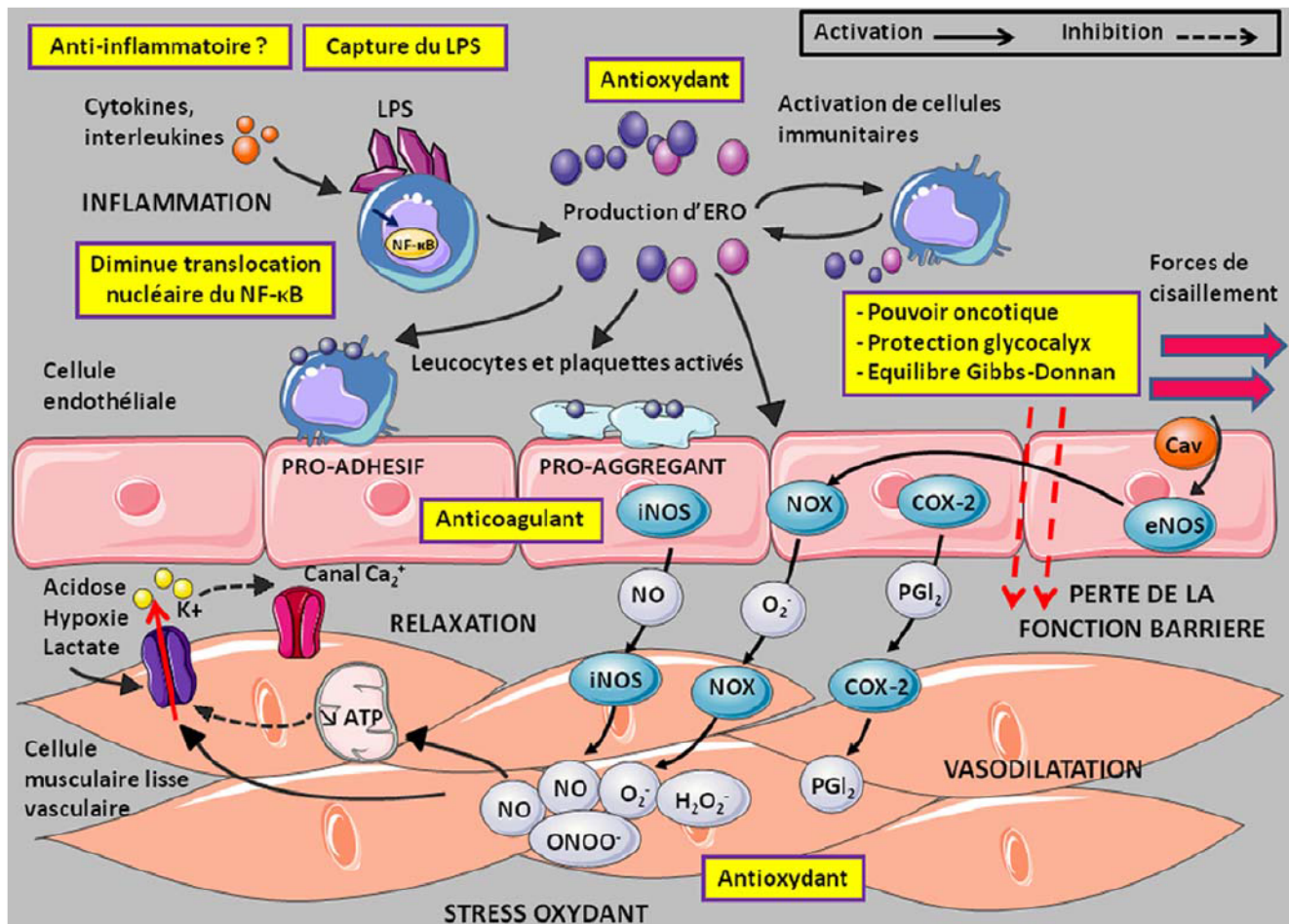
Si l'usage de l'albumine est désormais considéré comme sûr (hémodynamique, fonction rénale, survie), deux études de grande envergure devraient permettre de mettre fin au débat concernant l'intérêt de l'albumine humaine comme soluté de remplissage dans le choc septique. En effet, une étude française (*Early Albumin Resuscitation During Septic Shock*, EARSS), prospective, randomisée, incluant 794 patients en choc septique, a comparé l'administration de 20 g d'albumine toutes les huit heures pendant trois jours ou de soluté salé isotonique ; les résultats préliminaires suggèrent que le traitement par albumine est associé à une réduction de la mortalité à 28 jours de 2,2 %, sans toutefois atteindre le seuil de significativité ; les résultats définitifs de cette étude devraient être publiés courant 2014 [27]. Les résultats d'une deuxième étude, italienne, prospective multicentrique randomisée incluant 1800 patients, comparant l'usage des cristalloïdes et de l'albumine (ALBIOS) devraient également être prochainement publiés. Les résultats préliminaires ont été présentés au congrès européen de réanimation en 2012 [28] et retrouvent un effet bénéfique de l'albumine chez les patients en choc septique.

## L'albumine, thérapeutique adjuvante du choc septique ?

Le choc septique est caractérisé par une exagération de la réponse inflammatoire et de l'activation cellulaire à l'origine d'une dysfonction endothéliale avec fuite capillaire, d'un état d'hypercoagulabilité et d'un stress oxydant, aboutissant à une défaillance multiviscérale, voire au décès [29,30]. La dysfonction endothéliale est responsable de nombreux processus physiopathologiques et liée à la mortalité des patients en choc septique [31]. L'inflammation et le stress oxydant semblent être la voie commune qui sous-tend les perturbations cellulaires endothéliales [32]. De plus, l'hypoalbuminémie constitue un marqueur de gravité et de mauvais pronostic dans de nombreuses autres pathologies, dont le choc septique [33,34]. Elle est associée à la dysfonction endothéliale [35], à la mortalité toutes causes confondues et à la mortalité cardiovasculaire des patients insuffisants rénaux chroniques [36,37].

### Propriétés antioxydantes

En plus de son pouvoir d'expansion volémique plasmatique, l'albumine présente des propriétés antioxydantes et modulatrices de l'inflammation, qui permettent de diminuer la perméabilité capillaire (Fig. 1) [38]. L'albumine humaine intervient dans la modulation des voies de l'inflammation et du stress oxydant [1] (Tableau 2) et pourrait ainsi être potentiellement bénéfique dans le choc septique, en améliorant notamment la fonction endothéliale. L'albumine est majoritairement présente sous forme réduite. Elle est impliquée dans les propriétés antioxydantes du plasma, car elle comporte 17 ponts disulfures et un groupement thiol (-SH) au niveau de sa cystéine-34 [5], responsable de l'activité thiol plasmatique lui permettant entre autre la capture des espèces réactives de l'oxygène (ERO) et du monoxyde d'azote (NO<sup>•</sup>). Le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) et le peroxy-nitrite (ONOO<sup>•</sup>) sont capables d'oxyder la cystéine 34 en dérivé acide sulfonique (albumine-SOH), converti en disulfide, puis en mercapto-albumine (albumine-SH) antioxydante. L'albumine piège plus de 70 % des radicaux libres du plasma, notamment par capture des radicaux libres dans le milieu extracellulaire [39]. Elle pourrait aussi avoir des effets antioxydants intracellulaires, par le biais de son internalisation dans le cytoplasme. En effet, les cellules endothéliales possèdent une glycoprotéine de surface, la gp60 capable de lier l'albumine et permettant son endocytose [40]. Dans un modèle d'endotoxémie chez le rat, Walley et al. ont ainsi montré que l'albumine 5 % améliore, ex vivo, la contractilité des cardiomyocytes et diminue l'expression et l'induction de la NO synthétase inductible (iNOS) myocardique, par rapport au soluté salé isotonique ou aux hydroxyéthylamidons [41]. Dans un modèle de choc



**Fig. 1** Effets potentiels de l'albumine sur la dysfonction endothéliale du choc septique. L'albumine pourrait interférer à plusieurs niveaux de la dysfonction endothéliale au cours du choc septique. Grâce à ses capacités de ligand, elle pourrait capturer des endotoxines, telles que le LPS. On lui attribue également des propriétés antioxydantes, voire modulatrices de l'inflammation. L'albumine est de plus le principal déterminant de la pression oncotique et constitue un produit d'expansion volémique, qui aurait un effet protecteur sur le glycocalyx et diminuerait la fuite capillaire. ATP : adenosine triphosphate ; Ca<sup>2+</sup> : calcium ; Cav : cavéoline-1 ; COX-2 : cyclooxygénase-2 ; eNOS : NO synthétase endothéliale ; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> : peroxyde d'hydrogène ; iNOS : NO synthétase inductible ; K<sup>+</sup> : potassium ; LPS : lipopolysaccharide ; MPs : microparticules ; NF-κB : facteur nucléaire kappa B ; NO : monoxyde d'azote ; Nox : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate-oxydase ; O<sub>2</sub><sup>-</sup> : anion superoxyde ; ONOO<sup>-</sup> : peroxyneutre ; PGI<sub>2</sub> : prostacycline ; ERO : espèces réactives de l'oxygène ; FT : facteur tissulaire

endotoxinique murin, Meziani et al. ont mis en évidence que la perfusion d'albumine 4 %, limite l'hypotension artérielle et l'hyporéactivité vasculaire induites par une endotoxine, en diminuant les processus inflammatoires et pro-oxydants [42]. Ces observations reposent sur un effet protecteur de l'albumine sur la fonction artériolaire, notamment endothéliale, par la modulation de l'inflammation vasculaire, l'induction de la NO-synthétase (iNOS) et la diminution de la production d'O<sub>2</sub><sup>-</sup>, de ONOO<sup>-</sup>, avec ainsi des effets antioxydants [43]. Dans le même ordre d'idées, Quinlan et al. ont montré sur des patients septiques que la supplémentation en albumine majore la protection antioxydante thiol-dépendante du plasma, avec une diminution significative des biomarqueurs

du stress oxydant [44]. Au cours du sepsis, il y a déjà une surexpression de la iNOS à l'origine d'une surproduction de NO<sup>\*</sup>, elle-même responsable d'une intense vasoplégie. Cependant, une concentration minimale de NO<sup>\*</sup> est indispensable pour maintenir la perfusion des organes et des vaisseaux [45]. Le NO<sup>\*</sup> est en effet le principal facteur de relaxation de l'endothélium, lui permettant de réguler le tonus du muscle lisse vasculaire, la prolifération et le recrutement des leucocytes et l'agrégation plaquettaire [46]. D'après Rafikova et al. [47], l'albumine pourrait jouer un rôle de réservoir à NO<sup>\*</sup>, en diminuant sa biodisponibilité et en contrôlant son effet sur le tonus vasculaire, en le transformant en une forme plus stable : le S-nitrosothiol.



Tableau 2 Études expérimentales sur les propriétés antioxydantes et modulatrices de l'inflammation de l'albumine			
Étude expérimentale	Modèle	Protocole	Effets de l'albumine
Cantin 2000 [51]	Cellules épithéliales de poumon, fibroblastes, lymphocytes	Traitement par albumine 2 % (concentration finale)	Diminue le stress oxydant (glutathion) Diminue l'inflammation (TNF- $\alpha$ et NF- $\kappa$ B)
Powers 2003 [53]	Choc hémorragique chez le rat	Remplissage vasculaire par albumine 5 ou 25 %	Module l'inflammation (neutrophiles) et le stress oxydant (peroxydation des lipides)
Walley 2003 [41]	Rats endotoxiques	Traitement par albumine 5 % vs. NaCl 0,9 % ou HEA	Améliore la contractilité des cardiomyocytes Diminue le stress oxydant
Zhang 2003 [56]	Choc hémorragique chez le rat Choc endotoxique chez le rat	Remplissage vasculaire par albumine 5 ou 25 % ou RL	Diminue l'inflammation (production de cytokines) Immunosuppression
Alam 2004 [54]	Choc hémorragique chez le porc	Remplissage vasculaire par albumine 5 ou 25 % ou RL/ Dextran/ HEA	Diminue l'inflammation (neutrophiles)
Meziani 2007 [42]	Choc endotoxique chez la souris	Remplissage vasculaire par albumine 4 %	Diminue l'hypotension artérielle et l'hyporéactivité vasculaire Module l'inflammation et diminue le stress oxydant
Kremer 2011 [43]	Choc endotoxique chez la souris	Remplissage vasculaire par albumine 4 ou 20 %	Améliore la fonction artériolaire Module l'inflammation et le stress oxydant
Khan 2011 [55]	Culture cellulaire	Traitement par albumine 5 % ou NaCl 0,9 %/ RL/ Dextran/ HEA	Diminue l'activation, l'extravasation et l'infiltration des neutrophiles

HEA : hydroxyéthylamidons ; NF- $\kappa$ B : facteur nucléaire kappa B ; RL : Ringer Lactate ; TNF- $\alpha$  : facteur de nécrose tumorale-alpha

Le rôle antioxydant de l'albumine réside également dans sa capacité à fixer et transporter des substances comme la bilirubine (liaison au niveau du sous-domaine IIA), qui a des capacités antioxydantes propres [1,48].

L'albumine possède aussi une forte affinité pour des métaux, notamment le cuivre et le fer, puissants oxydants lorsqu'ils sont libres ou faiblement liés [49]. Le cuivre et le fer, sous leur forme ionique (Cu<sup>2+</sup> et Fe<sup>2+</sup>), peuvent en effet réagir avec le peroxyde d'hydrogène et former des radicaux hydroxyles délétères (réaction de Fenton). La liaison de ces ions à l'albumine permet de limiter leur réaction avec l'oxygène et donc la formation d'ERO [50].

Enfin, Cantin et al. ont montré dans un modèle cellulaire que l'albumine, humaine ou recombinante, module la concentration cellulaire de glutathion (GSH), puissant antioxydant cellulaire, protégeant ainsi les cellules contre les lésions oxydantes de l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et diminuant l'activation du facteur nucléaire kappa B (NF- $\kappa$ B) médiée par le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ) [51].

Au cours des processus de fabrication de l'albumine in vitro, la protéine peut subir de nombreuses modifications et notamment une cystéinylation de la cystéine 34, qui pourrait altérer ses propriétés antioxydantes. Les préparations commerciales d'albumine sont tronquées à l'extrémité N-terminale et le taux de S-nitroso-albumine est élevé, ce qui altère ses capacités de capture des ERO et du cuivre. Chez le sujet sain, 23 % de l'albumine est oxydée au niveau de la cystéine 34, contre 53 à 60 % dans différentes préparations commerciales. Le degré d'oxydation de ces préparations pourrait être responsable d'effets différentiels in vivo et expliquer en partie les résultats hétérogènes dans la littérature [52].

### Inflammation et fonction immunitaire

Grâce à son groupement thiol, l'albumine augmente les concentrations de glutathion intracellulaire et module l'activation de la transcription du NF- $\kappa$ B in vivo et in vitro. Elle

diminue la translocation de NF- $\kappa$ B médiée par le TNF- $\alpha$  dans les cellules exposées à du peroxyde d'hydrogène, ce qui lui conférerait des propriétés anti-inflammatoires [51]. De nombreuses études utilisant des modèles de choc hémorragique ont montré que le type de soluté de remplissage utilisé pour la ressuscitation du choc influence la réponse inflammatoire et notamment l'activation des polynucléaires neutrophiles [53,54]. L'albumine serait ainsi le moins pro-inflammatoire des solutés utilisés, car elle diminue l'activation, l'extravasation et l'infiltration des neutrophiles au niveau tissulaire [55].

Elle aurait même des effets immunosuppresseurs [56,57]. Dans un modèle de culture de cellules sanguines mononucléées, Bar-Or et al. ont montré qu'elle réduit la production de cytokines par ces cellules [58]. De même que dans un modèle de choc hémorragique chez le rat, le remplissage vasculaire par albumine diminue l'inflammation (notamment le TNF- $\alpha$  et l'IL-6) ; ces résultats ne sont cependant pas retrouvés dans un modèle de choc endotoxinique chez le rat dans la même étude [56].

### Effets de l'albumine sur la coagulation

Les infections graves, comme le choc septique, sont caractérisées par une activation systémique pathologique de la coagulation et une inhibition de la fibrinolyse réactionnelle. On peut observer la formation de thrombi dans la microcirculation en cas de dérégulation, aggravant ainsi les dysfonctions viscérales par défaut de perfusion [8]. Un remplissage vasculaire, par cristalloïdes ou par colloïdes, est responsable d'une coagulopathie par dilution des facteurs de coagulation. L'albumine aurait des effets anticoagulants propres, « heparin-like », par majoration de l'inactivation du facteur Xa par l'antithrombine et l'inhibition du facteur d'activation plaquettaire [59,60], sans affecter la fonction plaquettaire [61]. La coagulopathie est moins prononcée après hémodilution avec de l'albumine comparée à d'autres colloïdes et davantage réversible après adjonction de fibrinogène et de facteur XIII [62,63].

### Un effet-dose ? Un effet-concentration ?

Les effets de l'albumine pourraient être dose-dépendants. Dans des modèles cellulaires (cellules endothéliales) et animal d'endotoxémie, Kremer et al. ont montré que l'administration de 10 mL/kg d'albumine à 4 % est associée à une amélioration de la survie des souris, à une activation de la NO<sup>•</sup> synthétase endothéliale (eNOS) et à une amélioration de la réactivité vasculaire, avec une diminution de l'activation pro-inflammatoire et une stimulation du système cellulaire de défense antioxydant par une augmentation de la synthèse de facteur nucléaire respiratoire 2 (Nrf-2) et de l'hème oxygé-

nase (HO<sup>•</sup>). En outre, l'albumine diminue la dysfonction rénale induite par le choc endotoxinique, augmente la production d'endothéline-1 et les taux de glutathion plasmatique. Elle diminue également les stress oxydant et nitrosant induits par le TNF- $\alpha$  dans les cellules endothéliales en culture. Ces effets ne sont pas retrouvés avec la perfusion d'une dose d'albumine cinq fois plus importante. Ces résultats sont donc en faveur d'un effet protecteur dose-dépendant de l'albumine, qui passerait par une amélioration de la dysfonction endothéliale, via une inhibition des voies de l'inflammation et du stress oxydant induites par l'endotoxine [43]. L'adjonction de fortes concentrations d'albumine diminue en revanche la concentration de GSH pour augmenter plutôt sa forme oxydée, le GSSG, ce qui pourrait refléter une tendance de l'albumine à être pro-oxydante à forte concentration via la formation de ponts disulfures mixtes [64].

Ces résultats expérimentaux sont en accord avec des données cliniques récentes. En effet, dans une étude prospective contrôlée randomisée chez 100 patients de réanimation présentant une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/L, Dubois et al. ont montré que l'administration de 300 mL d'albumine 20 g / 100 mL le premier jour, puis 200 mL le 2<sup>e</sup> jour si les patients présentaient toujours une hypoalbuminémie inférieure à 31 g/L, améliore les fonctions organiques respiratoire, cardiovasculaire et cérébrale, évaluées selon le score SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*), avec une balance hydrique moins positive que dans le groupe contrôle [65].

Les effets de l'albumine pourraient également s'expliquer par un effet-concentration. Ainsi, dans une étude de cohorte internationale incluant 1013 patients de réanimation nécessitant un remplissage vasculaire pour un état de choc, Schortgen et al. ont mis en évidence que l'administration d'albumine hyperoncotique (20 ou 25 g / 100 mL) est responsable d'une altération de la fonction rénale (doublement de la créatininémie ou nécessité d'épuration extrarénale) [OR, 5,99 ; IC95, 2,75-13,08] et d'une augmentation de la mortalité en réanimation [OR, 2,79 ; IC95, 1,42-5,47] [66].

Les données de la littérature ne sont pourtant pas unanimes, puisque dans un modèle mixte de choc hémorragique et syndrome de détresse respiratoire lésionnel, Powers et al. ont réanimé des rats par transfusion et perfusion d'albumine 5 ou 25 %. Contrairement à l'albumine 5 %, l'albumine 25 % diminue les lésions pulmonaires, en limitant la séquestration des polynucléaires neutrophiles (grâce à la diminution de la translocation du NF- $\kappa$ B) et par des propriétés antioxydantes (diminution de la peroxydation des lipides) [53]. De plus, dans une méta-analyse incluant 11 essais randomisés (1220 patients), Wiedermann et al. ont mis en évidence que la perfusion d'albumine hyperoncotique (20 ou 25 %) diminue le risque d'insuffisance rénale aiguë de 76 % (OR, 0,24 ; IC95, 0,12-0,48) et la mortalité de 48 % (OR, 0,52 ; IC95, 0,28-0,95), chez des patients de réanimation, chirurgicaux ou cirrhotiques [67]. Les effets protecteurs sur la fonction rénale



passeraient par une amélioration de la perfusion rénale, une capture des toxines endogènes et médicaments néphrotoxiques et une diminution du stress oxydant [67]. À ces controverses sur les indications de l'albumine et un éventuel effet-dose, s'ajoute une réticence à un usage extensif, car elle est dérivée de produits sanguins.

## Sécurité biologique de l'albumine

L'albumine est un produit dérivé du sang, obtenu par fractionnement du plasma humain. Le plasma est prélevé par les établissements agréés (Établissements Français du Sang), congelé à  $-20^{\circ}\text{C}$  dans les 72 heures suivant le prélèvement et sécurisé par quarantaine de 90 jours, après laquelle de nouveaux examens biologiques vérifient la conformité des prélèvements. Le plasma est ensuite séparé par cryoprécipitation (passage de  $-35^{\circ}\text{C}$  à  $+4^{\circ}\text{C}$ ) en décongélation contrôlée entraînant la formation d'un cryoprécipité avec du fibrinogène, du facteur de Willebrand et du facteur VIII, et un cryosurnageant avec les autres protéines. L'albumine est donc théoriquement exposée à un risque de contamination par des agents pathogènes sanguins. Des précautions standard sont prises pour sélectionner les donneurs et les marqueurs spécifiques d'infections sont recherchés pour chaque don de plasma et sur les mélanges de plasmas. Plusieurs étapes d'inactivation et élimination virale sont ensuite réalisées au cours du fractionnement. Jusqu'à présent, aucun cas de transmission virale (VIH, hépatites ou autre maladie virale) n'a été décrit pour l'albumine fabriquée conformément aux spécifications de la Pharmacopée Européenne, mais il existe un risque théorique de transmission de maladies à agents transmissibles non conventionnels (ATNC, viroïdes et prions) [68,69]. L'albumine sérique humaine est disponible sous forme stérile, avec un pH physiologique, à la concentration de 4 %, légèrement hypo-oncotique par rapport au plasma, ou 20 %, hyper-oncotique, qui apporte 100 à 130 mmol/L de sodium. Les effets indésirables liés à la perfusion d'albumine sérique humaine comportent une diminution de la calcémie et un faible risque d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie.

Le développement d'une production alternative industrielle présenterait à la fois l'intérêt de pouvoir la produire en grande quantité et garantirait sa sécurité microbiologique. L'albumine pharmaceutique recombinante n'est cependant toujours pas disponible à grande échelle. Elle peut notamment être obtenue à partir de la purification de culture de *Pichia pastoris*, par l'association de plusieurs techniques de chromatographie et de filtrations membranaires. Cette albumine est structurellement identique à l'albumine dérivée du plasma, présente les mêmes caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, elle est bien tolérée et sûre [70]. Elle élimine le risque de transmission de pathogènes sanguins et peut être produite en grande quantité, puisqu'elle ne dépend

pas des stocks de plasma humain. L'albumine peut également être produite à partir de graines de cultures céréalières, comme le riz transgénique [71]. L'usage de l'albumine recombinante pourrait donc se substituer à l'albumine sérique humaine en clinique, mais également être utilisée comme excipient ou stabilisateur de différents composés (produits de contraste, milieu de culture cellulaire...) [70].

## Conclusion

L'indication de l'albumine comme produit de remplissage vasculaire ou thérapeutique adjuvante dans le sepsis sévère et le choc septique reste controversée. Les données de la littérature sont hétérogènes, voire contradictoires, et ne permettent pas de définir, pour l'instant, une place certaine pour l'albumine dans le choc septique. Les dernières recommandations suggèrent, prudemment et avec un faible niveau de preuve, son usage en deuxième intention comme produit de remplissage vasculaire, lorsque des volumes importants de cristalloïdes sont nécessaires. Les résultats d'essais cliniques de grande envergure devraient bientôt être connus et permettre de mettre fin à la discussion.

**Conflit d'intérêt :** Le Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB) a participé au financement de projets de recherche menés par F. Meziari.

J. Boisramé-Helms, A. Boivin et X. Delabranche déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

1. Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW (2005) Albumin: biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology* 41:1211–9
2. Caraceni P, Domenicali M, Tovoli A, et al (2013) Clinical indications for the albumin use: Still a controversial issue. *Eur J Intern Med* [Epub ahead of print]
3. Kragh-Hansen U, Minchiotti L, Galliano M, Peters T Jr (2013) Human serum albumin isoforms: Genetic and molecular aspects and functional consequences. *Biochim Biophys Acta* 1830:5405–17
4. Minchiotti L, Galliano M, Kragh-Hansen U, Peters T Jr (2008) Mutations and polymorphisms of the gene of the major human blood protein, serum albumin. *Hum Mutat* 29:1007–16
5. Fanali G, di Masi A, Trezza V, et al (2012) Human serum albumin: from bench to bedside. *Mol Aspects Med* 33:209–90
6. Gundry RL, Fu Q, Jelinek CA, et al (2007) Investigation of an albumin-enriched fraction of human serum and its albuminome. *Proteomics Clin Appl* 1:73–88
7. Fasano M, Curry S, Terreno E, et al (2005) The extraordinary ligand binding properties of human serum albumin. *IUBMB Life* 57:787–96
8. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM (2005) Septic shock. *Lancet* 365:63–78
9. Verceuil A, Grocott MP and Mythen MG (2005) Physiology, pharmacology, and rationale for colloid administration for the

- maintenance of effective hemodynamic stability in critically ill patients. *Transfus Med Rev* 19:93–109
10. Margaron MP, Soni NC (2004) Changes in serum albumin concentration and volume expanding effects following a bolus of albumin 20 % in septic patients. *Br J Anaesth* 92:821–6
  11. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, et al (2007) The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch* 454:345–59
  12. Marechal X, Favory R, Joulin O, et al (2008) Endothelial glycocalyx damage during endotoxemia coincides with microcirculatory dysfunction and vascular oxidative stress. *Shock* 29:572–6
  13. Jacob M, Rehm M, Loetsch M, et al (2007) The endothelial glycocalyx prefers albumin for evoking shear stress-induced, nitric oxide-mediated coronary dilatation. *J Vasc Res* 44:435–43
  14. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers (1998) Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 317:235–40
  15. Wilkes MM, Navickis RJ (2001) Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 135:149–64
  16. Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, et al (2004) Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* CD001208
  17. Albumin R (2011) Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* CD001208
  18. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al (2004) A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 350:2247–56
  19. Investigators SS, Australian, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G, et al (2007) Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med* 357:874–84
  20. Investigators SS, Finfer S, McEvoy S, et al (2011) Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 37:86–96
  21. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S (2011) The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 39:386–91
  22. Zhong JZ, Wei D, Pan HF, et al (2013) Colloid solutions for fluid resuscitation in patients with sepsis: systematic review of randomized controlled trials. *J Emerg Med* 45:485–95
  23. Bark BP, Persson J, Grande PO (2013) Importance of the infusion rate for the plasma expanding effect of 5 % albumin, 6 % HES 130/0.4, 4 % gelatin, and 0.9 % NaCl in the septic rat. *Crit Care Med* 41:857–66
  24. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al (2011) Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 364:2483–95
  25. Duke T (2011) What the African fluid-bolus trial means. *Lancet* 378:1685–7
  26. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al (2013) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 39:165–228
  27. Mira JP (2011) Facts or myths: Early albumin resuscitation during septic shock (EARSS trial). *ESICM Annual Congress*, Berlin
  28. Gattinoni L (2012) Albumin in Severe Sepsis and Septic Shock: the ALBIOS Study. *Lisbon: ESICM 25th annual congress 2012, Session fluid therapy in septic shock*. p. 201
  29. Seeley EJ, Matthay MA, Wolters PJ (2012) Inflection points in sepsis biology: from local defense to systemic organ injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 303:L355–63
  30. Delabranche X, Boisrame-Helms J, Asfar P, et al (2013) Microparticles are new biomarkers of septic shock-induced disseminated intravascular coagulopathy. *Intensive Care Med* 39:1695–703
  31. Boisrame-Helms J, Kremer H, Schini-Kerth V, Meziani F (2013) Endothelial dysfunction in sepsis. *Curr Vasc Pharmacol* 11:150–60
  32. Clapp BR, Hingorani AD, Kharbanda RK, et al (2004) Inflammation-induced endothelial dysfunction involves reduced nitric oxide bioavailability and increased oxidant stress. *Cardiovasc Res* 64:172–8
  33. Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM (2003) Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg* 237:319–34
  34. Artero A, Zaragoza R, Camarena JJ, et al (2010) Prognostic factors of mortality in patients with community-acquired bloodstream infection with severe sepsis and septic shock. *J Crit Care* 25:276–81
  35. Dogra GK, Herrmann S, Irish AB, et al (2002) Insulin resistance, dyslipidaemia, inflammation and endothelial function in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 17:2220–5
  36. Menon V, Greene T, Wang X, et al (2005) C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int* 68:766–72
  37. Kaysen GA (2001) The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol* 12:1549–57
  38. Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, et al (2013) Albumin: Pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology* [Epub ahead of print]
  39. Kouoh F, Gressier B, Luyckx M, et al (1999) Antioxidant properties of albumin: effect on oxidative metabolism of human neutrophil granulocytes. *Farmacologia* 54:695–9
  40. Tirupathi C, Song W, Bergenfeldt M, et al (1997) Gp60 activation mediates albumin transcytosis in endothelial cells by tyrosine kinase-dependent pathway. *J Biol Chem* 272:25968–75
  41. Walley KR, McDonald TE, Wang Y, et al (2003) Albumin resuscitation increases cardiomyocyte contractility and decreases nitric oxide synthase II expression in rat endotoxemia. *Crit Care Med* 31:187–94
  42. Meziani F, Kremer H, Tesse A, et al (2007) Human serum albumin improves arterial dysfunction during early resuscitation in mouse endotoxic model via reduced oxidative and nitrosative stresses. *Am J Pathol* 171:1753–61
  43. Kremer H, Baron-Menguy C, Tesse A, et al (2011) Human serum albumin improves endothelial dysfunction and survival during experimental endotoxemia: concentration-dependent properties. *Crit Care Med* 39:1414–22
  44. Quinlan GJ, Mumby S, Martin GS, et al (2004) Albumin influences total plasma antioxidant capacity favorably in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 32:755–9
  45. Cuzzocrea S, Mazzon E, Di Paola R, et al (2006) A role for nitric oxide-mediated peroxynitrite formation in a model of endotoxin-induced shock. *J Pharmacol Exp Ther* 319:73–81
  46. Moncada S and Higgs EA (1991) Endogenous nitric oxide: physiology, pathology and clinical relevance. *Eur J Clin Invest* 21:361–74
  47. Rafikova O, Rafikov R, Nudler E (2002) Catalysis of S-nitrosothiols formation by serum albumin: the mechanism and implication in vascular control. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:5913–8
  48. Petersen CE, Ha CE, Harohalli K, et al (2000) A dynamic model for bilirubin binding to human serum albumin. *J Biol Chem* 275:20985–95
  49. Wu YW and Tsai YH (2008) Characterization of and mechanism for copper-induced thioureation of serum albumin. *Bioconjug Chem* 19:1822–30
  50. Laussac JP, Sarkar B (1984) Characterization of the copper(II)- and nickel(II)-transport site of human serum albumin. Studies of copper (II) and nickel(II) binding to peptide 1-24 of human serum albumin by <sup>13</sup>C and <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. *Biochemistry* 23:2832–8



51. Cantin AM, Paquette B, Richter M, Larivee P (2000) Albumin-mediated regulation of cellular glutathione and nuclear factor kappa B activation. *Am J Respir Crit Care Med* 162:1539–46
52. Bar-Or D, Bar-Or R, Rael LT, et al (2005) Heterogeneity and oxidation status of commercial human albumin preparations in clinical use. *Crit Care Med* 33:1638–41
53. Powers KA, Kapus A, Khadaroo RG, et al (2003) Twenty-five percent albumin prevents lung injury following shock/resuscitation. *Crit Care Med* 31:2355–63
54. Alam HB, Stanton K, Koustova E, et al (2004) Effect of different resuscitation strategies on neutrophil activation in a swine model of hemorrhagic shock. *Resuscitation* 60:91–9
55. Khan R, Kirschenbaum LA, Larow C, Astiz ME (2011) The effect of resuscitation fluids on neutrophil-endothelial cell interactions in septic shock. *Shock* 36:440–4
56. Zhang H, Voglis S, Kim CH, Slutsky AS (2003) Effects of albumin and Ringer's lactate on production of lung cytokines and hydrogen peroxide after resuscitated hemorrhage and endotoxemia in rats. *Crit Care Med* 31:1515–22
57. Halliwell B (1988) Albumin—an important extracellular antioxidant? *Biochem Pharmacol* 37:569–71
58. Bar-Or D, Thomas GW, Bar-Or R, et al (2006) Commercial human albumin preparations for clinical use are immunosuppressive in vitro. *Crit Care Med* 34:1707–12
59. Joergensen KA, Stoffersen E (1979) Heparin like activity of albumin. *Thromb Res* 16:569–74
60. Jorgensen KA, Stoffersen E (1980) On the inhibitory effect of albumin on platelet aggregation. *Thromb Res* 17:13–8
61. Kozek-Langenecker SA (2009) Influence of fluid therapy on the haemostatic system of intensive care patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 23:225–36
62. Hanna J, Winstedt D, Schott U (2013) Fibrinogen and FXIII dose response effects on albumin-induced coagulopathy. *Scand J Clin Lab Invest* 73:553–62
63. Winstedt D, Hanna J, Schott U (2013) Albumin-induced coagulopathy is less severe and more effectively reversed with fibrinogen concentrate than is synthetic colloid-induced coagulopathy. *Scand J Clin Lab Invest* 73:161–9
64. Ghezzi P (2005) Oxidoreduction of protein thiols in redox regulation. *Biochem Soc Trans* 33:1378–81
65. Dubois MJ, Orellana-Jimenez C, Melot C, et al (2006) Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study. *Crit Care Med* 34:2536–40
66. Schortgen F, Girou E, Deye N, Brochard L (2008) The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock. *Intensive Care Med* 34:2157–68
67. Wiedermann CJ, Dunzendorfer S, Gaioni LU, et al (2010) Hyperoncotic colloids and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 14:R191
68. MacLennan S, Barbara JA (2006) Risks and side effects of therapy with plasma and plasma fractions. *Best Pract Res Clin Haematol* 19:169–89
69. Thyer J, Unal A, Thomas P, et al (2006) Prion-removal capacity of chromatographic and ethanol precipitation steps used in the production of albumin and immunoglobulins. *Vox Sang* 91:292–300
70. Kobayashi K (2006) Summary of recombinant human serum albumin development. *Biologicals* 34:55–9
71. He Y, Ning T, Xie T, et al (2011) Large-scale production of functional human serum albumin from transgenic rice seeds. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:19078–83