

3. L'ALBUMINEMIE, UNE VALEUR PREDICTIVE DE MORTALITE/MORBIDITE LORS DE CHIRURGIES DIGESTIVES : LES ARGUMENTS EN FAVEUR

3.1. L'INTERET DE L'ALBUMINE EN MEDECINE HUMAINE

3.1.1. Un marqueur de dénutrition

Bien que non spécifique, l'albuminémie est à ce jour le meilleur marqueur biologique de dénutrition. L'ensemble des données suivantes sont extraites du rapport de l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation de Santé) de 2003 concernant « l'évaluation diagnostique de la dénutrition protéino-énergétique des adultes hospitalisés ».

- La dénutrition protéino-calorique : définition et importance

Il existe de nombreuses définitions de l'état de dénutrition, qui mettent en valeur certains aspects et en oublient d'autres. Par exemple la définition de l'ASPEN (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition) prend en compte la physiopathologie de la dénutrition, mais pas son pronostic. La définition de l'ANAES (2003) essaie de prendre en compte l'ensemble des critères :

« La dénutrition protéino -énergétique résulte d'un déséquilibre entre les apports et les besoins protéino-énergétiques de l'organisme. Ce déséquilibre entraîne des pertes tissulaires ayant des conséquences fonctionnelles délétères. Il s'agit d'une perte tissulaire involontaire. L'amaigrissement se différencie de la dénutrition par le caractère non délétère de la perte pondérale. Il peut être volontaire ou non ».

La prévalence de la dénutrition dans les milieux hospitaliers humains varie énormément selon les méthodes diagnostiques et les seuils utilisés. L'étude de GASSULL *et al.* (1984), qui utilise comme critères l'albuminémie, la CMB (circonférence musculaire brachiale) ou le PCT (pli cutané tricipital) sur 135 patients, met par exemple en évidence 68% de dénutrition, quand l'étude de ALBIIN *et al.* (1982) montre 22% (poids, PCT, CMB, albuminémie et transferrinémie). La prévalence reste néanmoins toujours élevée quelque soit l'étude, et montre l'importance de la dénutrition en milieu hospitalier.

L'impact de la dénutrition sur l'organisme est important, en provoquant une diminution de la masse maigre et des fonctions physiologiques (déficit musculaire, immunitaire, défaut de cicatrisation). La mort survient lorsque 50% de la masse protéique est épuisée. Il est important de distinguer deux formes de dénutrition :

- la dénutrition marasmique : adaptation physiologique en période de jeûne, où l'albuminémie reste stable malgré la perte de poids,
- la dénutrition hypoalbuminémique : lié à un hypermétabolisme, au stress ou un déficit d'immunité cellulaire.

C'est la dénutrition hypoalbuminémique qui est de mauvais facteur pronostic. MACCLAVE *et al.* veulent en 1992 étudier l'influence de chacune des deux formes. Sur 180 personnes ayant nécessité une nutrition parentérale, 45% présentait la forme marasmique et 25% la forme hypoalbuminémique. Cette dernière augmente significativement le taux de mortalité, le risque d'infection nosocomiale ou de sepsis. La dénutrition marasmique ne présente aucune influence. C'est donc la dénutrition hypoalbuminémique qui est à l'origine du pronostic défavorable de la dénutrition. Les deux formes ne sont pas distinguées en pratique car elles coexistent le plus souvent chez un patient. L'étude permet néanmoins de montrer l'effet indirect de l'albumine sur l'évolution post-opératoire.

Il existe de très nombreux outils diagnostiques, de l'interrogatoire clinique jusqu'aux index multifactoriels. On ne développera que les exemples le plus communs.

- **Les outils diagnostiques d'un état de dénutrition**

L'anthropométrie est l'étude des particularités dimensionnelles d'un individu. Les outils anthropométriques ont l'avantage d'être faciles à évaluer et non invasifs. Les mesures du patient sont comparées à des tables de référence pour définir ou non un état de dénutrition.

On retrouve par exemple le poids ou l'indice de masse corporelle (IMC). Le poids est le reflet des réserves énergétiques de l'organisme.

L'IMC est plus intéressant car il prend en compte le fait que le poids soit dépendant de la taille. Sa formule est $\text{poids}(\text{kg})/(\text{taille}(\text{m}))^2$. Le résultat est comparé à des normes universelles pour définir le grade de dénutrition (voir *figure 10*).

Figure 10 : Classification de la nutrition en fonction l'IMC (Inserm, 1999)

Indice de masse corporelle (kg/m ²)	Grade de dénutrition
18,4 à 17,0	I
16,9 à 16,0	II
15,9 à 13,0	III
12,9 à 10,0	IV
< 10,0	V

Les marqueurs biologiques sont utilisés pour évaluer la composition corporelle et l'état nutritionnel. On compte parmi eux des protéines nutritionnelles sériques qui reflètent assez bien le statut protéique viscéral : l'albumine, la pré-albumine, la transferrine et la protéine vectrice du rétinol. Leur sensibilité est bonne et dépend de leur demi-vie : plus elle est courte plus la protéine est sensible à la diminution d'apport protéino-énergétique. Leur spécificité est par ailleurs faible car leur concentration plasmatique dépend également énormément d'autres affections physiopathologiques (atteinte hépatique, déshydratation, syndromes néphrotiques, état inflammatoire...).

Pour améliorer cette spécificité, des index multifactoriels ont été développés. Ils prennent en compte plusieurs facteurs cliniques, anthropométriques et biologiques.

L'état inflammatoire influence la concentration des marqueurs protéiques. Le PINI (Prognostic Inflammatory and Nutritional Index) a par exemple été développé pour intégrer les protéines inflammatoires, comme le CRP et l'orosomucoïde.

Le PNI (Prognostic Nutritional Index) associe les 4 marqueurs qui prédisent le mieux l'évolution post-opératoire chez les patients en pré-opératoire :

$$\text{PNI (\%)} = 158 - 16,6 \text{ ALB (g/dl)} - 0,78 \text{ PCT (mm)} - 0,2 \text{ TFN (mg/dl)} - 5,8 \text{ HR}$$

(ALB : albuminémie, PCT : pli cutané tricipital, TFN : transferrinémie, HR : hypersensibilité retardée).

On définit à partir du résultat un risque post-opératoire faible, intermédiaire ou élevé :

- PNI <30% : risque faible,
- PNI=30% : risque intermédiaire,
- PNI >30% : risque élevé.

On peut remarquer que l'albumine entre dans la formule du PNI.

- **L'albumine, marqueur biologique majeur**

L'albumine est le marqueur biologique le plus couramment utilisé. La norme humaine est fixée à 35 à 50 g/L par la Société Française de Biologie Clinique. Sans autre pathologie associée, on considère une dénutrition modérée lorsqu'elle est inférieure à 35 g/L, sévère à 30g/L et grave à 25g/L. De part sa longue demi-vie (20 jours), elle n'est cependant pas un bon témoin des variations nutritionnelles aiguës.

3.1.2. Une valeur prédictive de mortalité/morbidité

- Un facteur de risque de mortalité/morbidité en hospitalisation

L'albuminémie est reconnue depuis de nombreuses années comme un facteur de mortalité et de morbidité chez les patients hospitalisés, notamment chez les personnes âgées. Beaucoup d'études ont étudié l'impact de l'albuminémie, deux d'entre elles sont citées.

Concernant la mortalité, REINHARDT *et al.* ont étudié en 1980 l'albuminémie chez 2060 vétérans américains hospitalisés pendant au moins 60 jours. 509 d'entre eux ont présenté une hypoalbuminémie pendant leur séjour, et le taux de mortalité était associé de façon linéaire (voir *tableau 8*).

Tableau 8 : Taux de mortalité et albuminémie chez 2060 patients hospitalisés, REINHARDT *et al.* (1980)

Albuminémie (g/l)	≥ 35	[30 – 35[[25 – 30[[20 – 25[< 20
Taux de mortalité	1,7 %	9,9 %	23,7 %	42,7 %	62,0 %
(N)	(n = 1 551)	(n = 221)	(n = 156)	(n = 82)	(n = 50)

Association linéaire entre l'albuminémie et le taux de mortalité chez 2060 patients hospitalisés

Concernant la morbidité, la majorité des études se réfèrent au temps d'hospitalisation. Dans une étude menée sur 114 patients âgés de 65 à 102 ans hospitalisés pour une rééducation après une fracture du fémur, seule l'albuminémie était associée à la durée d'hospitalisation (VAN HOANG *et al.*, 1998).

- Un facteur de risque de mortalité/morbidité en chirurgie

JONES en 1933 est le premier à remarqué l'association entre l'apparition d'œdèmes post-opératoires lors de chirurgie digestive et une hypoalbuminémie. De nombreuses autres études ont suivi, étudiant l'influence de l'albuminémie sur le post-opératoire dans divers types de chirurgies.

Jusqu'en 1999, les études démontraient certes la relation entre une hypoalbuminémie et la mortalité/morbidité post-opératoire, mais toujours sur des populations assez restreintes en ne prenant qu'un type de chirurgie. GIBBS *et al.* (1999) veulent eux améliorer la précision et la fiabilité de l'association, leur étude est en cela intéressante à développer.

L'étude de GIBBS *et al.* (1999) est menée sur une large population de 54215 patients devant subir une chirurgie (non cardiaque). Ce nombre élevé permet d'utiliser un grand nombre de variables pré et post-opératoire (61 variables pré-opératoires et 21 complications analysées), et de réaliser une analyse multivariée. C'est une méthode d'analyse prenant en compte plusieurs variables à la fois, ce qui permet ici de mesurer la contribution de l'albumine indépendamment des autres variables pré-opératoires. Les résultats en sont beaucoup plus fiables.

Une première analyse univariée fournit les graphes entre le taux de mortalité et de morbidité en fonction du taux sérique d'albumine. Pour toutes les chirurgies, les taux augmentent avec une diminution de l'albuminémie. La courbe prend même une allure exponentielle pour le taux de mortalité (*figure 10*).

Figure 10 : Taux de mortalité et de morbidité en fonction de l'albuminémie, GIBBS et al.(1999)

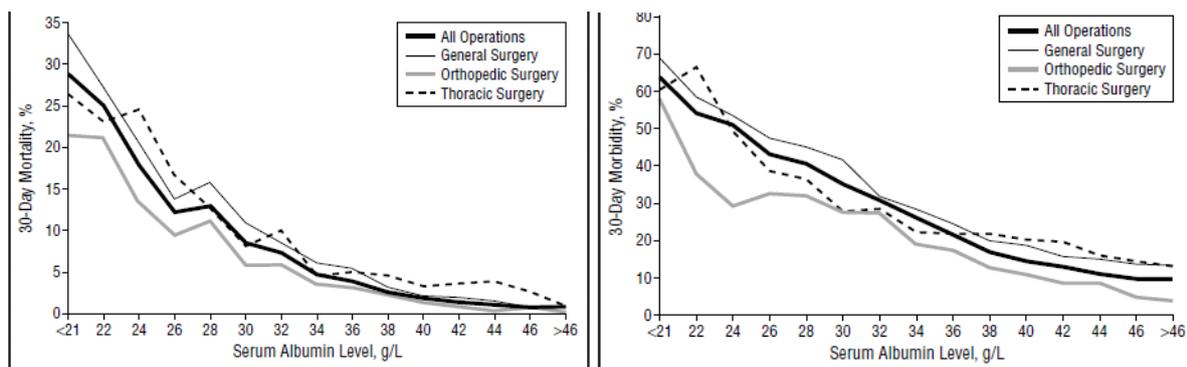


Figure 1. Thirty-day mortality rate by preoperative serum albumin level for all operations and 3 subspecialties.

Figure 2. Thirty-day morbidity rate by preoperative serum albumin level for all operations and 3 subspecialties.

Figure 1 : Taux de mortalité en fonction de l'albuminémie : passe de moins de 1% pour Alb>40g/L à plus de 28% pour Alb<21 g/L pour toutes les chirurgies confondues

Figure 2 : Taux de morbidité en fonction de l'albuminémie : passe de 10% pour Alb>40g/L à plus de 65% pour Alb<21 g/L pour toutes les chirurgies confondues

L'analyse multivariée montre que, comparée aux 60 autres variables pré-opératoires, l'albuminémie a la meilleure valeur prédictive de mortalité et de morbidité. Au sein de la morbidité, elle est également une excellente valeur prédictive pour chaque complication, avec toujours le 1^{er}, 2 et 3^{ème} rang dans le modèle de régression logistique.

Concernant les chirurgies digestives, la relation est également mise en évidence. Récemment MY *et al.* (2011) ont mené une étude sur 641 patients opérés de tumeur digestive. 16,2% ont montré des complications et 3,6% sont morts. Une albuminémie à moins de 32g/L était prédictif de complications infectieuses ou non infectieuses et de mortalité.

3.2. LES ETUDES DEJA MENEES EN MEDECINE VETERINAIRE

3.2.1. Un facteur de mortalité et de morbidité lors de chirurgie digestive

Depuis le début des années 90, des études sont également menées chez les carnivores domestiques pour vérifier si l'albuminémie pré-opératoire a la même influence sur le post-opératoire qu'en humaine. Les résultats qui en découlent sont assez aléatoires. L'étude de RALPHS *et al.* (2003) démontre par exemple une association significative entre une hypoalbuminémie et les complications post-entérectomies. ALLEN et SCHERTEL (1992) la démontrent également avec la survenue de déhiscence, mais de manière non significative. Enfin dans l'étude de WYLIE et HOSGOOD (1994), les taux d'albumine ne sont pas significativement différents chez les carnivores morts ou vivants après une chirurgie digestive. Cette variabilité de résultats contraste avec la répétabilité de ceux des études en humaine.

Deux études plus récentes semblent néanmoins témoigner de l'influence de l'albumine : l'étude de 2003 de RALPHS *et al.* sur les facteurs de risque associés aux entérectomies, et l'étude de 2011 de GRIMES *et al.* sur les facteurs de risques associés aux péritonites septiques.

L'équipe de RALPHS *et al.* (2003) constitue un groupe de 90 chiens et 25 chats ayant subi une entérectomie. Au total 27 facteurs sont pris en compte, en pré-peri- et post-opératoire. Des complications sont apparues sur 19 des 90 chiens, et sur aucun des chats. L'albuminémie a pu être mesurée sur 79 des 90 chiens, dont 11 ont montré des complications post-opératoires. Lorsqu'elle est séparée en deux groupes (un avec alb<25g/L et l'autre avec >25g/L), elle est associée significativement avec le développement de complications post-anastomose intestinale. Les auteurs spécifient que l'origine de l'hypoalbuminémie n'est pas déterminée, une anorexie pré-opératoire étant trop difficile à estimer. Ils estiment néanmoins que la cause principale doit être une dénutrition.

GRIMES *et al.* (2011) mènent une étude rétrospective sur 197 chiens (225 chirurgies gastro-intestinales). Ils veulent étudier le taux de mortalité et le risque de péritonite septique. Le taux de mortalité est de 16%, et celui de survenu de péritonite septique de 12%. La méthode statistique est une régression logistique. Lorsque l'ensemble des chirurgies est considéré, l'hypoalbuminémie est un facteur de risque de mortalité et de péritonite septique. Elle l'est également pour les chirurgies intestinales. Elle n'est par contre qu'associée à la mortalité lors de chirurgie digestive. Ces constats sont faits lorsque $p < 0,05$, mais cependant l'étude semble oublier qu'une association n'est pas significative lorsque l'intervalle d'un Odd Ratio contient 1 (*figure 11*).

Figure 11 : Association significative entre le taux d'albumine sérique et la mortalité ou le développement de péritonite septique, GRIMES et al. (2011)

Chirurgie gastrointestinale

Péritonite septique post-opératoire

Table 1—Significant results of univariate logistic regression analysis of variables associated with development of septic peritonitis after gastrointestinal surgery (n = 225 surgeries) in 197 dogs at a veterinary teaching hospital.

Variable	Value in group with postoperative peritonitis	Value in group without postoperative peritonitis	OR	95% CI	P value
Before surgery					
Abdominal surgery within 72 hours before relevant surgery*	6/28 (21)	12/196 (6)	4.2	1.4–12.3	0.009
Septic peritonitis*	17/28 (61)	27/194 (14)	9.2	3.9–21.7	< 0.001
Hypoproteinemia* (< 5.0 g/dL; RF)	8/16 (50)	35/112 (31)	2.4	1.0–5.4	0.041
TP on day 0 (g/dL; CA)	4.94 ± 1.30 (12/28)	5.79 ± 1.25 (85/196)	0.6	0.3–1.0	0.037
TP on day 0 (g/dL; RF)	5.24 ± 1.46 (17/28)	6.16 ± 1.41 (94/196)	0.6	0.4–0.9	0.018
Albumin on day 0 (g/dL)	2.32 ± 0.79 (13/28)	3.06 ± 0.78 (85/196)	0.3	0.1–0.7	0.005

Mortalité

Table 2—Significant results of univariate logistic regression analysis of variables associated with failure to survive to hospital discharge after gastrointestinal surgery (n = 225 surgeries) in 197 dogs at a veterinary teaching hospital.

Variable	Value in group that failed to survive	Value in group that survived	OR	95% CI	P value
Before surgery					
Any previous surgery*	8/35 (23)	19/188 (10)	2.6	1.05–6.67	0.039
Septic peritonitis*	15/35 (43)	29/186 (16)	3.8	1.82–8.30	0.001
RBC count (X 10 ⁶ cells/μL)	5.44 ± 1.69 (32/35)	6.71 ± 3.19 (172/188)	0.7	0.58–0.90	0.004
TP on day -1 (g/dL; CA)	4.69 ± 1.53 (14/35)	6.08 ± 1.22 (51/188)	0.5	0.27–0.76	0.003
TP on day 0 (g/dL; CA)	4.72 ± 1.18 (12/35)	5.82 ± 1.24 (85/188)	0.5	0.27–0.82	0.008
TP on day 0 (g/dL; RF)	5.39 ± 1.58 (23/35)	6.20 ± 1.37 (87/188)	0.7	0.45–0.93	0.019
Hypoproteinemia* (< 5.0 g/dL; CA)	20/33 (61)	42/170 (25)	4.8	2.13–10.20	< 0.001
Albumin on day -1 (g/dL)	2.23 ± 0.81 (16/35)	3.21 ± 0.82 (51/188)	0.2	0.09–0.52	< 0.001
Albumin on day 0 (g/dL)	2.28 ± 0.61 (13/35)	3.07 ± 0.80 (85/188)	0.3	0.10–0.62	0.003
Hypoalbuminemia* (< 2.5 g/dL)	15/33 (45)	44/169 (26)	2.4	1.10–5.10	0.028

Chirurgie gastrique

Mortalité

Table 5—Significant results of univariate logistic regression analysis of variables associated with failure to survive after gastric surgery (n = 102 surgeries) in dogs at a veterinary teaching hospital.

Variable	Value in group that failed to survive	Value in group that survived	OR	95% CI	P value
Before surgery					
Septic peritonitis*	5/12 (42)	8/87 (9)	7.1	1.8–25.0	0.005
Albumin on day -1 (g/dL)	2.27 ± 0.81 (6/12)	3.16 ± 0.92 (23/88)	0.3	0.1–1.0	0.048
TP on day 0 (g/dL; RF)	4.99 ± 1.11 (7/12)	6.42 ± 1.44 (37/88)	0.4	0.2–0.9	0.025

Chirurgie intestinale

Péritonite septique post-opératoire

Table 8—Significant results of univariate logistic regression analysis of variables associated with development of septic peritonitis after small intestinal surgery (n = 180 surgeries) in dogs at a veterinary teaching hospital.

Variable	Value in group with peritonitis	Value in group without peritonitis	OR	95% CI	P value
Before surgery					
Abdominal surgery within 72 hours before relevant surgery*	6/23 (26)	10/157 (6)	5.2	1.7–16.0	0.004
Any previous surgery	6/23 (26)	17/157 (11)	3.0	1.0–8.4	0.042
Septic peritonitis*	14/23 (61)	22/156 (14)	9.5	3.7–24.5	0.000
RBC count (× 10 ⁶ cells/μL)	5.67 ± 1.40 (23/23)	6.82 ± 3.38 (145/157)	1.4	1.0–1.8	0.035
TP on day 0 (g/dL; CA)	4.85 ± 1.32 (11/23)	5.77 ± 1.21 (70/157)	1.8	1.0–3.2	0.036
Hypoproteinemia* (< 5.0 g/dL; CA)	12/23 (52.2)	43/144 (29.9)	2.5	1.0–6.2	0.041
TP on day 0 (g/dL; RF)	5.16 ± 1.46 (16/23)	6.06 ± 1.38 (77/157)	1.7	1.1–2.6	0.025
→ Albumin on day 0 (g/dL)	2.34 ± 0.82 (12/23)	3.06 ± 0.74 (71/157)	4.2	1.5–12.1	0.008

Mortalité

Table 7—Significant results of univariate logistic regression analysis of variables associated with failure to survive after small intestinal surgery (n = 180 surgeries) in dogs at a veterinary teaching hospital.

Variable	Value in group that failed to survive	Value in group that survived	OR	95% CI	P value
Before surgery					
Septic peritonitis*	13/31 (42)	23/147 (16)	3.8	1.7–9.1	0.002
RBC count (× 10 ⁶ cells/μL)	5.57 ± 1.54 (29/31)	6.90 ± 3.42 (138/148)	0.7	0.5–0.9	0.006
TP on day -1 (g/dL; CA)	4.72 ± 1.59 (13/31)	6.07 ± 1.33 (39/148)	0.5	0.3–0.8	0.009
TP on day 0 (g/dL; CA)	4.63 ± 1.26 (10/31)	5.78 ± 1.20 (71/148)	0.5	0.2–0.8	0.013
Hypoproteinemia* (< 5.0 g/dL; CA)	18/30 (60)	36/136 (26.5)	4.2	1.8–9.1	0.001
→ Albumin on day -1 (g/dL)	2.29 ± 0.85 (14/31)	3.21 ± 0.88 (39/148)	0.3	0.1–0.7	0.006
→ Albumin on day 0 (g/dL)	2.21 ± 0.57 (12/31)	3.08 ± 0.75 (71/148)	0.1	0.0–0.5	0.002

Résultat significatif si $p < 0.05$ et si l'intervalle de confiance de l'OR ne comprend pas 1.

3.2.2. Vers une amélioration de la fiabilité et de la précision des résultats

On a pu voir que les études menées depuis 20 ans présentaient une assez grande variabilité dans leurs résultats. Ce n'est que récemment avec les dernières études que l'albuminémie semble être un facteur de risque de mortalité et de morbidité avec une plus grande confiance.

Ces études, même lorsqu'elles démontrent l'association, ne sont menées que sur d'assez petites populations, et sur des types précis de chirurgies ou de complications :

- ALLEN et SCHERTEL (1992) étudie l'apparition seulement d'une déhiscence,
- GRIMES *et al.* (2011) étudie l'apparition seulement de péritonite septique,
- RALPHS *et al.* (2003) n'étudie que les entérectomies,
- BECK *et al.* (2006) n'étudie que les chirurgies secondaires au SDTE...

Il est également récurrent que les résultats concernant l'albumine au sein des études soient bruts, c'est-à-dire non ajustés : aucune régression logistique ne permet de vérifier si des biais de confusion (ex : autres facteurs pré-opératoires) viennent erroner les associations trouvées.

En construisant une nouvelle étude basée sur ces différentes observations, on pourrait ainsi espérer améliorer la fiabilité et la précision concernant le pouvoir prédictif de mortalité/morbidité de l'albuminémie pré-opératoire lors de chirurgie digestive. GIBBS *et al.* (1999) s'étaient posés à l'époque en médecine humaine la même problématique. Essayer de s'inspirer de cette étude semble intéressant.

Nous avons donc réalisé une étude rétrospective mené sur 150 carnivores ayant subi une chirurgie gastro-intestinale au CHUVA.