

Université de Montréal

**L'hypoalbuminémie dans les premières 24 heures de  
l'admission est associée avec la dysfonction d'organes  
chez les patients brûlés**

par

Roberto Antonio Eljaiek Urzola

Programme de Sciences biomédicales

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de Maître ès Sciences (M.Sc)  
en Sciences biomédicales  
option Recherche clinique biomédicale

Juin 2013

© Roberto Antonio Eljaiek Urzola, 2013

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé:

L'hypoalbuminémie dans les premières 24 heures de l'admission est associée avec la  
dysfonction d'organes chez les patients brûlés

Présenté par :

Roberto Antonio Eljaiek Urzola

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Silvain Bélisle, président-rapporteur

Marc-Jaques Dubois, directeur de recherche

André Denault, membre du jury

Pierre-Marc Chagnon, membre du jury

Redouane Bouali, membre du jury

## Résumé

L'hypoalbuminémie est une trouvaille fréquente chez le patient brûlé mais sa relation avec la morbidité et mortalité n'a pas été bien établie.

**Objectif :** Déterminer si l'hypoalbuminémie dans les premières 24 heures suivant l'admission est associée avec la dysfonction d'organes (mesurée avec le score SOFA) chez les patients présentant des brûlures graves.

**Méthodologie :** Nous avons révisé les dossiers médicaux des patients adultes avec de brûlures de 20% ou plus de surface corporelle admis pendant les premières 24 heures à l'unité de grands brûlés du CHUM entre les années 2008 et 2009. Nous avons utilisé un modèle de régression linéaire multivariée pour déterminer si l'hypoalbuminémie était un prédicteur indépendant de la dysfonction d'organes.

**Résultats :** 56 sujets ont été analysés. L'analyse de régression linéaire multiple a montré qu'en contrôlant pour l'âge, le sexe, la surface corporelle brûlée et les brûlures par inhalation, l'hypoalbuminémie pendant les premières 24 heures suivant l'admission est un prédicteur indépendant de la dysfonction d'organes. Une concentration d'albumine  $\leq 30$ g/L est aussi associée à une augmentation de la dysfonction d'organes [score SOFA au jour 0 ( $p = 0.005$ ), jour 1 ( $p = 0.005$ ), moyenne de la première semaine ( $p = 0.004$ )], mais n'est pas associée avec la mortalité ( $p = 0.061$ ).

**Conclusions :** L'hypoalbuminémie est associée avec la dysfonction d'organes chez les patients brûlés. À la différence de facteurs non modifiables comme l'âge, le sexe, la surface corporelle brûlée et la présence de brûlures par inhalation, la correction de l'hypoalbuminémie peut être un objectif intéressant pour un futur essai clinique.

**Mots-clés :** Brûlure, albumine, hypoalbuminémie, dysfonction d'organes

## Abstract

Hypoalbuminemia is a common finding in burn patients, but its association with increased morbidity and mortality has not been well established.

**Objective:** We have assessed if hypoalbuminemia in the first 24 hours of admission is associated with organ dysfunction in patients with severe burns.

**Methods:** For a two year period (2008-2009), we reviewed the chart of burn adult patients with a total body surface area  $\geq 20\%$  admitted in our unit in the first 24 hours following the burn injury. A multiple linear regression analysis was conducted to assess hypoalbuminemia as an independent predictor of organ dysfunction.

**Results:** 56 patients were analyzed. Multiple linear regression analysis showed that hypoalbuminemia in the first 24 hours of admission was an independent predictor of organ dysfunction. Serum albumin concentration  $\leq 30$  g/L was associated with a two-fold increased in organ dysfunction [SOFA scores at day 0 ( $p = 0.005$ ), day 1 ( $p = 0.005$ ) and first week mean values ( $p = 0.004$ ), but not with mortality ( $p = 0.061$ ).

**Conclusion:** Hypoalbuminemia is associated with organ dysfunction in burn patients. Unlike unmodifiable predictors such as age, burn surface and inhalation burn, correction of hypoalbuminemia might represent a goal for a future trial in burn patients.

**Keywords:** Burns, albumin, hypoalbuminemia, organ dysfunction.

## Table des matières

Résumé .....	i
Abstract .....	ii
Table des matières .....	iii
Liste des tableaux .....	v
Liste des figures .....	vi
Listes de signes et abréviations .....	vii
Chapitre 1 Introduction .....	9
1.1 Problématique .....	9
1.2 Caractéristiques physiologiques de l'albumine.....	9
1.3 Conséquences de l'hypoalbuminémie .....	10
1.4 Rôles de l'albumine .....	11
1.5 Utilisation de l'albumine comme fluide de réanimation .....	12
1.6 Utilisation de l'albumine pour la correction de l'hypoalbuminémie.....	12
1.7 Utilisation des scores de la dysfonction d'organes dans la population de brûlés.	14
1.8 Objectifs de l'étude.....	15
1.9 Pourquoi cette étude était-elle nécessaire? .....	15
Chapitre 2 Méthodologie.....	17
2.1 Devis de l'étude.....	17
2.2 Critères d'inclusion .....	17
2.3 Critères d'exclusions. ....	17
2.4 Issue primaire .....	17
2.5 Issues secondaires.....	18
2.6 Collecte de données .....	18
2.7 Données manquantes. ....	18
2.8 Analyse statistique.....	19
2.8.1 Analyses descriptives.....	19
2.8.2 Analyse de l'issue primaire .....	19

2.8.3	Analyses des issues secondaires.....	19
2.9	Aspects éthiques.....	20
Chapitre 3	Article.....	21
3.1	Abstract.....	22
3.2	Introduction.....	23
3.3	Methods.....	25
3.4	Results.....	28
3.5	Discussion.....	32
Chapitre 4	Discussion.....	40
4.1	Retour aux résultats.....	40
4.2	Issue primaire.....	40
4.3	Issues secondaires.....	41
4.4	Causalité de résultats.....	42
4.5	Points forts de l'étude.....	43
4.6	Limites de l'étude.....	43
4.7	Projets de futures recherches.....	44
Chapitre 5	Conclusion.....	47
Bibliographie	.....	i
Annexe 1. Approbation du comité d'éthique du CHUM	.....	vii

## Liste des tableaux

Table 1 — The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score.....	24
Table 2 — Baseline characteristics of the patients.....	28
Table 3 — Multiple linear models.....	29
Table 4 — Serum albumin concentration and outcome in burn patients.....	30
Tableau 5 — SOFA scores in survivors and non-survivors.....	31
Tableau 6 — Régression linéaire multiple.....	41
Tableau 7 — Nomogramme de correction de l'hypoalbuminémie.....	45

## Liste des figures

Figure 1 – Primary outcomes in burn patients according to albumin levels at the admission .....	29
Figure 2 – Relationship between hypoalbuminemia, organ dysfunction and mortality in burn patients.....	31
Figure 3 – Design de l'essai .....	45

## Listes de signes et abréviations

<b>Abréviations françaises</b>	<b>Nom complet</b>
A°	Angströms
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
FiO <sub>2</sub>	Fraction inspirée d'oxygène
g	Gramme
g/L	Grammes par litre
IC	Intervalle de confiance
Kcal	Kilocalorie
ml	Millilitre
PaO <sub>2</sub>	Pression artérielle d'oxygène
r	Coefficient de corrélation
R <sup>2</sup>	Coefficient de détermination
RR	Risque relatif
SAH	Solutions d'albumine humaine

<b>Abréviations anglaises</b>	<b>Nom complet</b>
ABSI	Abbreviated burn severity index
BOBI	Belgian outcome in burn injury
CI	Confidence interval
FLAMES	Fatality by longevity, APACHE II score, Measured extent of burn and sex
OR	Odds ratio
SAFE	The Saline versus Albumin Fluid Evaluation study
SOFA	Sequential organ failure assessment
TBSA	Total body surface area

## **Remerciements**

Je remercie Dr Marc-Jacques Dubois pour m'avoir donné l'opportunité de travailler avec lui. Son mentorat, sa supervision, ses conseils n'ont permis de travailler avec humilité et méticulosité. Je le remercie pour son soutien et son encouragement à persévérer pour la publication de notre étude.

Je remercie aussi ma famille, mes parents et mes sœurs, qui malgré la distance m'ont encouragé à poursuivre dans cette aventure d'immigration et formation académique au Canada. Je remercie principalement ma femme Jackeline et mon fils Roberto qui m'ont supporté et encouragé à poursuivre mes études et ma réussite professionnelle. Ils ont été témoins et ont partagé avec moi mes efforts et sacrifices.

# Chapitre 1 Introduction

## 1.1 Problématique

Les brûlures sont des accidents fréquents et souvent catastrophiques dans notre société. Aux États-Unis, il y a environ 2 million de personnes brûlées dont 80000 sont hospitalisées. Parmi ces derniers, 6500 vont décéder suite à leur brûlure. Dans la population pédiatrique, 70% de brûlures sont dues par des liquides chauds. Par contre, dans la population adulte, elles sont principalement causées par des accidents avec des flammes<sup>1</sup> (brûlures dites thermiques).

Environ 21% des patients hospitalisés sont hypoalbuminémiques au moment de l'admission<sup>2</sup>. Pendant leur séjour à l'hôpital une proportion importante de patients développera une hypoalbuminémie ou une aggravation de celle-ci<sup>3</sup>. Jusqu'à maintenant, il y a des données montrant que les principaux déterminants du pronostic d'un malade brûlé sont l'âge, le pourcentage de surface corporelle brûlée (TBSA : total body surface area) et la présence de brûlure par inhalation<sup>4-6</sup>. Même si l'hypoalbuminémie a été associée à un mauvais pronostic chez les patients hospitalisés aux soins intensifs<sup>7</sup>, il n'y a pas des données dans la population de patients brûlés.

## 1.2 Caractéristiques physiologiques de l'albumine

L'albumine est la protéine plasmatique la plus abondante. Elle est constituée de 585 acides aminés et elle possède un poids moléculaire de 66500 Daltons<sup>8,9</sup>. La concentration sérique normale d'albumine chez un adulte sain est de 35 à 50 g/L et dépend du rapport entre la synthèse et la dégradation, mais aussi de la distribution entre les compartiments intravasculaire et interstitiel<sup>10</sup>. La synthèse d'albumine par le foie est contrôlée par la pression oncotique du plasma. Certains facteurs conduisent à une diminution de la synthèse d'albumine, tels que les brûlures, le trauma, les infections sévères, le diabète et le jeûne prolongé.

La diminution de l'albumine plasmatique est fréquente dans les premiers jours après une brûlure et le degré de cette diminution dépend principalement de la magnitude de la brûlure. L'hypoalbuminémie se développe initialement (dans la période de choc) dû à une augmentation de la perméabilité capillaire permettant le passage de l'albumine vers l'espace interstitiel à la fois dans le tissu brûlé et dans le tissu sain, cette perméabilité capillaire peut durer plus de 48 heures. Pendant cette période les capillaires vont permettre le passage de molécules de 35 Å (Angströms) de rayon (la taille de l'albumine) jusqu'aux molécules de 100 Å. Molécules plus grands comme les amidons (150 Å) passent moins facilement les capillaires<sup>11, 12</sup>. Après la période de perméabilité capillaire, l'hypoalbuminémie est entretenue par une perte d'albumine par les plaies ouvertes<sup>13</sup> et aussi à cause d'une diminution de la production hépatique d'albumine<sup>14, 15</sup>.

### 1.3 Conséquences de l'hypoalbuminémie

Dubois et al.<sup>7</sup> ont conduit une méta-analyse dans le but de déterminer si l'hypoalbuminémie était un facteur de risque indépendant de mauvais pronostic chez les patients sévèrement malades. Ils ont analysé 90 études de cohorte regroupant 291433 patients et 9 études prospectives contrôlées totalisant 535 patients. Ils ont montré que l'hypoalbuminémie était un facteur indépendant de mauvais pronostic très puissant et que cette relation était dose-dépendante. Pour chaque diminution de 10 g/L de l'albumine sérique, il y avait une augmentation de la mortalité de 137%, de la morbidité de 89%, de la prolongation du séjour aux soins intensifs et hospitalier de 28% et 71% respectivement, ainsi qu'une augmentation de l'utilisation des ressources de 66%. Une analyse plus poussée suggère que les complications pouvaient être réduites si le niveau sérique d'albumine est  $\geq 30$  g/L. Cependant, il n'y avait pas de patients brûlés dans les études analysées. Ainsi, la question sur les conséquences de l'hypoalbuminémie dans cette population demeure sans réponse.

L'hypoalbuminémie a été associée à un mauvais pronostic chez les patients chirurgicaux en augmentant l'incidence d'infection postopératoire et le séjour aux soins intensifs<sup>16-18</sup>. Une étude a aussi montré une association entre l'hypoalbuminémie et une augmentation du risque de délirium pendant l'hospitalisation<sup>19</sup>. Chacun de ces facteurs sont responsables d'une

augmentation dans les coûts reliés à l'hospitalisation. Malgré que les coûts des solutions d'albumine sont élevés, des études de pharmaco-économie devront être faites pour déterminer si l'utilisation de l'albumine est coût-efficace<sup>20</sup>.

## 1.4 Rôles de l'albumine

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer les effets apparemment protecteurs de l'albumine. L'albumine est responsable du 80% de la pression oncotique du plasma et une réduction de cette dernière favorise la formation d'œdème<sup>21</sup>. Toléré par certains patients, l'œdème est toutefois néfaste lorsqu'il résulte en un œdème pulmonaire cardiogénique ou non ou encore en un œdème intestinal. Ainsi, l'hypoalbuminémie a été associée à une intolérance à l'alimentation entérale en raison de l'œdème de la muqueuse intestinale<sup>22</sup> et d'une plus grande incidence de diarrhées<sup>23</sup>. Toutefois, la diarrhée associée à l'hypoalbuminémie pendant l'alimentation entérale par tube nasogastrique est significativement plus importante chez les patients présentant une dénutrition chronique par rapport à ceux avec une dénutrition aiguë<sup>24</sup> comme le patient brûlé.

L'albumine sert aussi comme un agent diminuant la formation de radicaux libres. Cette caractéristique lui donne de propriétés antioxydantes<sup>25-29</sup>.

L'albumine a également la propriété de lier et de transporter des substances exogènes et endogènes. Cette dernière propriété explique les variations des niveaux plasmatiques de certains médicaments<sup>30</sup> comme les anticoagulants<sup>31</sup> et les antibiotiques<sup>32</sup>.

L'albumine prévient aussi la stase dans les capillaires en améliorant la rhéologie des globules rouges, en diminuant l'agrégation plaquettaire et l'adhésion de leucocytes<sup>33, 34</sup>. Elle améliore ainsi la circulation sanguine en maintenant principalement la circulation mésentérique<sup>35</sup>.

Finalement, l'albumine prévient l'apoptose endothéliale<sup>36, 37</sup> et régule les niveaux d'oxyde nitrique présent dans la microcirculation<sup>38</sup>.

## 1.5 Utilisation de l'albumine comme fluide de réanimation

L'utilisation de solutions d'albumine humaine (SAH) a été remise en question après la publication de la méta-analyse du Cochrane Collaboration sur l'utilisation de l'albumine chez les patients critiques<sup>39</sup>. Cette méta-analyse a quantifié l'effet de l'utilisation de l'albumine sur la mortalité. Trente sept (37) essais cliniques comparant l'administration d'albumine à une autre solution sans albumine ont été inclus dans l'analyse. Le risque relatif (RR) global de mortalité a été 1.04 (IC 95% 0.96 - 1.13) chez les patients ayant reçu des SAH. Une analyse d'un sous-groupe de patients brûlés comportait 4 études. Les auteurs ont calculé un RR de mortalité de 2.52 (IC 95% 1.22 - 5.22) chez ces patients brûlés ayant reçu des SAH. Une deuxième méta-analyse<sup>40</sup> incluant 42 études n'a pas démontré une augmentation significative de la mortalité chez les patients critiques qui recevaient des SAH (RR 1.11 [IC 95%, 0.95 – 1.28]) et chez les patients brûlés (RR 1.76 [IC 95%, 0.97 – 3.17]). Néanmoins, ces méta-analyses n'ont pas été conçues pour évaluer l'impact de l'albumine spécifiquement dans la population de grands brûlés. Malgré que l'étude SAFE<sup>41</sup> excluait les patients brûlés, elle demeure la plus grande étude sur l'utilisation de SAH comme liquide de réanimation. Dans cette étude, les patients ont été randomisés soit dans un groupe recevant de SAH 4% ou soit un soluté de normal salin comme liquide de réanimation pendant les premiers 28 jours suivant l'admission aux soins intensifs. Sur les 6997 patients recrutés, on a noté que le risque relatif (RR) pour la mortalité était de 0.99 (IC 95% 0.91 – 1.09) dans le groupe SAH. Aucune différence n'a été notée dans la durée de séjour, la durée de ventilation mécanique ou l'utilisation de thérapie de remplacement rénal. Cette étude a bien établi qu'il n'y pas d'avantages à utiliser des SAH comme liquide de réanimation en soins intensifs.

## 1.6 Utilisation de l'albumine pour la correction de l'hypoalbuminémie.

L'utilisation de SAH pour corriger l'hypoalbuminémie chez le patient brûlé n'a pas été étudiée. Toutefois, on pourrait faire des extrapolations des études faites dans la population de patients critiques. La méta-analyse du Cochrane Collaboration<sup>39</sup> comportait une analyse de sous-groupe de l'utilisation de SAH pour corriger l'hypoalbuminémie. L'effet sur la mortalité fut

neutre pour les patients qui ont reçu des SAH (RR 1.2 [IC 95% 0.87 – 1.64]). Douze études ont été incluses dans ce sous-groupe<sup>29, 42-52</sup>. Quatre de ces études ont été faites chez des nouveaux-nés prématurés<sup>44, 45, 48, 49</sup> rendant l'extrapolation à la population adulte impossible. Parmi les 8 études restantes, 5 études ont été faites avec des patients qui avaient besoin de nutrition parentérale totale<sup>42, 46, 50-52</sup> et encore une fois, la généralisation à la population de patients critiques n'est pas adéquate. Reste donc 3 études.

Golub et al.<sup>47</sup> ont réalisé une étude chez des patients de soins intensif chirurgicaux ayant des niveaux d'albumine  $\leq 30$  g/L. Ils ont randomisé les patients soit dans un groupe intervention où 50 ml de SAH 25% a été administré. Le groupe contrôle n'a pas reçu d'albumine. Les issues primaires de l'étude ont été la mortalité et morbidité. La morbidité a été déterminée comme la survenue d'une complication définie a priori à partir d'une longue liste de possibilités. Les auteurs ont recruté 337 patients avec toutefois seulement 219 disponibles pour l'analyse. Malgré que l'intervention de l'étude fût d'administrer de l'albumine afin que le niveau soit supérieur à 30 g/L dans le groupe intervention, seulement 34% de patients de ce groupe ont atteint la cible. En fait, le niveau d'albumine dans le groupe intervention était de  $22 \pm 4.7$  g/L au début de l'étude et de  $24.2 \pm 0.63$  g/L à la fin. Ainsi, ces niveaux étaient de très loin de la cible visée. Les auteurs n'ont pas trouvé de différences dans la morbidité (44% de complications dans le groupe intervention contre 36.9% dans le groupe contrôle,  $p=0.29$ ) ou dans la mortalité (10.3% vs. 5.8%,  $p=0.22$ ). Finalement, on peut questionner la validité de résultats. Comment peut-on conclure que la correction de l'hypoalbuminémie n'a pas d'effets sur la morbidité et mortalité dans la population de patients aux soins intensifs chirurgicaux s'il n'y a pas eu de correction de l'hypoalbuminémie?

L'étude de Quinlan et al.<sup>29</sup>, petite étude prospective, randomisée, placebo contrôlée de 20 patients a été conçue afin d'évaluer l'effet antioxydant de l'albumine chez des patients atteints d'une lésion pulmonaire aiguë. Les chercheurs ont donc randomisé 10 patients dans le groupe intervention qui a reçu 25 g de SAH 25% aux 8 heures pour un total de 9 doses. Dix patients constituaient le groupe placebo où le normal salin était reçu de la même façon et avec la même quantité. Aucune différence dans la mortalité entre les 2 groupes (RR 1.0 [IC 95% 0.34 – 2.93]) n'a été observée bien que cela était une issue secondaire.

La troisième étude a été réalisée par Dubois et al<sup>43</sup>. Il s'agit d'une étude prospective, contrôlée et randomisée évaluant l'effet de l'administration d'albumine pour corriger l'hypoalbuminémie sur la dysfonction d'organes mesurée par le delta SOFA entre le jour de l'admission et le jour 7 (ou le jour de congé de soins intensifs ou le jour de décès, le quel arrivait en premier) dans une population variée de patients en état critique. Il est important de noter ici que le score SOFA est le score plus utilisé aux soins intensif pour mesurer la dysfonction d'organes. Les auteurs ont montré que l'amélioration de la dysfonction d'organes a été plus importante chez le groupe de patients ayant reçu de l'albumine en comparaison au groupe contrôle ( $p = 0.026$ ). Le bilan liquidien positif a été trois fois plus élevé dans le groupe contrôle ( $1679 \pm 1156$  vs.  $658 \pm 1101$  ml,  $p=0.04$ ). La médiane de l'ingestion calorique quotidienne a été plus élevée dans le groupe d'albumine que dans le groupe contrôle ( $1122$  [935–1158] vs.  $760$  [571– 1077] kcal,  $p=0.05$ ). Il n'y a pas eu de différence dans la mortalité entre les deux groupes : 12 (24%) de patients dans le groupe albumine et 15 (30%) dans le groupe contrôle sont décédés pendant la période de l'étude (28 jours) ( $p=0.65$ ).

## **1.7 Utilisation des scores de la dysfonction d'organes dans la population de brûlés.**

Les scores utilisés dans la population de patients brûlés sont essentiellement des scores de sévérité conçus pour prédire le risque de mortalité. On connaît bien depuis plusieurs années les principaux facteurs de mauvais pronostic chez les patients brûlés. L'âge avancé, la surface corporelle brûlée étendue et la présence de brûlure par inhalation sont les facteurs classiques associés à une mortalité plus élevée. Quelques auteurs incluent le sexe comme facteur pronostique, mais il n'y a pas de consensus sur l'inclusion de ce dernier<sup>6</sup>. Les scores pronostiques les plus connus sont l'ABSI (Abbreviated burn severity index)<sup>53</sup>, le Cape Town system<sup>54</sup>, le score de Ryan<sup>4</sup>, le score de Burd<sup>55</sup>, le score FLAMES<sup>56</sup> et le score de BOBI (Belgian outcome in burn injury)<sup>57</sup>. Ces scores sont basés principalement sur l'âge, la surface corporelle brûlée et les brûlures par inhalation. Cependant, ces scores ne tiennent pas compte de la dysfonction d'organe qui est probablement responsable de la plupart des décès chez les brûlés. Dans les dernières années, on a introduit des scores chez le patient critique qui évaluent l'évolution de la

dysfonction d'organes de façon dynamique et quotidienne. Le score SOFA est probablement le score plus utilisé pour mesurer la dysfonction d'organes chez le patient critique. Ce score a été validé chez des patients des unités de soins intensifs mixtes (médico-chirurgicales), d'unités de trauma et de chirurgie cardiaque<sup>58</sup>. Il est divisé en 6 composantes évaluant différents organes ou systèmes (tableau 1). Le score SOFA a été surtout utilisé pour prédire la mortalité quand il est calculé de façon dynamique dans la population de patients de soins intensifs<sup>59</sup>. On peut, par exemple, calculer le delta SOFA entre le jour 7 et le jour de l'admission. L'utilité du score SOFA pour prédire la mortalité chez les brûlés a aussi été démontrée. Lorente, et al.<sup>60</sup> ont réalisé une étude de cohorte prospective dans le but de déterminer si la dysfonction d'organes chez les patients brûlés mesurée par le score SOFA était reliée à la mortalité. En ajustant pour l'âge, la surface corporelle brûlée, la présence de brûlure par inhalation et le sexe, le score SOFA au jour 1 (OR, 1.89; IC 95%, 1.55-2.32), au jour 4 (OR, 1.33; IC 95%, 1.19-1.47) et le delta SOFA jour 0-4 (OR, 1.40; IC 95%, 1.28-1.55) sont associés de façon indépendante à la mortalité.

## 1.8 Objectifs de l'étude

Déterminer si l'hypoalbuminémie dans les 24 premières heures suivant l'admission est associée à une dysfonction d'organes (mesurée par le score SOFA) chez les patients avec des brûlures graves.

Déterminer si l'hypoalbuminémie dans les 24 premières heures suivant l'admission est associée à une augmentation de la mortalité, de la durée de séjour à l'hôpital, de la durée de la ventilation mécanique, du bilan liquidien et du poids chez le patient brûlé.

## 1.9 Pourquoi cette étude était-elle nécessaire?

Les patients avec des brûlures graves reçoivent fréquemment des SAH pendant le période de réanimation initiale ou encore pendant leur séjour à l'hôpital afin de corriger l'hypoalbuminémie, et cela, malgré qu'il n'y a pas d'évidence solide justifiant son utilisation<sup>61, 62</sup>. Nous pensons que cette étude rétrospective qui vise à évaluer les conséquences de l'hypoalbuminémie chez les patients brûlés était nécessaire pour deux raisons principales.

D'abord, cette étude augmente la somme de nos connaissances sur les conséquences de l'hypoalbuminémie chez les patients brûlés. En deuxième lieu, cette étude sera utilisée comme support scientifique pour le design et réalisation d'un essai clinique randomisé qui évaluera la correction de l'hypoalbuminémie chez les patients sévèrement brûlés.

## **Chapitre 2 Méthodologie**

### **2.1 Devis de l'étude**

Nous avons réalisé une étude rétrospective de cohorte. Nous avons ainsi révisé les dossiers médicaux des patients admis à l'unité de grands brûlés du CHUM entre le 1<sup>er</sup> janvier 2008 et le 31 décembre 2009.

### **2.2 Critères d'inclusion**

Les patients admis dans l'étude devaient remplir les 3 critères d'inclusions suivantes:

- Patients présentant des brûlures de deuxième ou troisième degré de 20% ou plus de la surface corporelle.
- Admission à l'unité de grands brûlés dans les premières 24 heures suivant la brûlure.
- Patients âgé de 18 ans ou plus.

### **2.3 Critères d'exclusions.**

- Patients atteints de maladies chroniques pouvant altérer les niveaux sériques d'albumine et les calculs du score SOFA : insuffisance rénale chronique, syndrome néphrotique, hépatites, entéropathie exsudative, thrombocytopénie chronique et néoplasies hématologiques.
- Femmes enceintes ou en période de allaitement.

### **2.4 Issue primaire**

L'issue primaire de l'étude était de déterminer si l'hypoalbuminémie était associée à la dysfonction d'organes mesurée par le score SOFA chez le patient brûlé.

## 2.5 Issues secondaires

Déterminer l'impact de l'hypoalbuminémie chez le patient brûlé sur la mortalité, la durée de séjour à l'hôpital, la durée de la ventilation mécanique et le bilan liquidien. Nous avons aussi évalué l'utilité du score SOFA pour prédire la mortalité.

## 2.6 Collecte de données

Nous avons recueilli les caractéristiques démographiques des sujets de recherche (âge, sexe, poids), la présence de brûlure par inhalation et le pourcentage de surface corporelle brûlée. Les données nécessaires pour calculer le score SOFA ont été recueillies quotidiennement pendant la première semaine d'hospitalisation. Celles-ci incluent : la  $PaO_2$  et la  $FiO_2$  (pour calculer le rapport  $PaO_2/FiO_2$ ), le nombre de plaquettes, la concentration de bilirubine, la pression artérielle moyenne et l'utilisation de médicaments vasoactifs, l'échelle de coma de Glasgow, la concentration de la créatinine et la diurèse. Le bilan liquidien, le poids, la concentration d'albumine sérique, la quantité d'albumine reçue et le nombre de jours sans ventilation mécanique ont été aussi récoltés quotidiennement pendant la première semaine. La mortalité et la durée séjour à l'hôpital ont été aussi notées.

## 2.7 Données manquantes.

Étant donné la nature rétrospective de l'étude, certaines données n'étaient pas disponibles pour quelques patients. Nous avons traité les données manquantes comme décrit dans l'article original sur le SOFA. Pour une donnée manquante unique, nous l'avons estimé en calculant la moyenne entre la donnée précédente et la suivante. Quand plus d'une donnée consécutive n'était pas disponible, elle était considérée comme une donnée manquante dans l'analyse.

## **2.8 Analyse statistique**

Toutes les données ont été enregistrées dans une feuille de données d'Excel™. Les analyses ont été effectuées dans SPSS™ version 17.0 (IBM, Somers, NY). Le seuil de signification statistique (alpha) a été fixé à  $p=0.05$ .

### **2.8.1 Analyses descriptives**

Les statistiques descriptives ont été obtenues en utilisant les moyennes  $\pm$  écart-type pour les variables continues normalement distribuées, les médianes + l'écart interquartile pour les variables continues non-normalement distribuées et les pourcentages pour les variables binaires et catégorielles.

### **2.8.2 Analyse de l'issue primaire**

Un modèle de régression linéaire multivariée a été réalisé afin d'évaluer si l'hypoalbuminémie dans les premières 24 heures d'admission était un prédicteur indépendant d'une dysfonction d'organes. Nous avons inclus dans le modèle des variables confondantes qui ont une influence connue sur les résultats : le sexe, l'âge, la surface corporelle brûlée et la présence de brûlure par inhalation.

### **2.8.3 Analyses des issues secondaires**

Le test de T de Student (variables continues normalement distribuées), le Mann-Whitney U test (variables continues non normalement distribuée) et le test de Fisher (variables catégorielles) ont été utilisés pour comparer les caractéristiques de base des patients et les issues secondaires étudiées.

## **2.9 Aspects éthiques**

Cette étude a été approuvée par le Comité d'éthique de la recherche du CHUM. Cette étude a respecté les lignes directrices de l'Énoncé de politique des trois conseils sur l'éthique de la recherche avec des êtres humains. Nous n'avons pas demandé de consentement aux patients pour la participation à l'étude étant donné la nature rétrospective de celle-ci et l'absence de risques liés à leur participation. De plus, nous avons eu la permission de la direction de services professionnels de l'hôpital pour réviser les dossiers dans une optique d'évaluation de l'acte. La confidentialité des participants a été assurée pendant tout le déroulement de l'étude.

## Chapitre 3 Article

L'article décrit ci-dessous a été publié dans la revue *BURNS* 2013: 39(1): 113-18

**Hypoalbuminemia in the first 24 hours of admission is associated with organ dysfunction in burn patients.**

Roberto Eljaiek MD<sup>1</sup>, Marc-Jacques Dubois MD FRCPC<sup>1</sup>.

1. Burn Intensive Care Unit. Centre hospitalier de l'Université de Montréal. Hôtel-Dieu de Montréal. Faculté de Médecine, Université de Montréal. Montréal - Canada.

**Abstract Word Count: 201**

**Manuscrip Word Count: 2120**

**Corresponding author:**

Roberto Eljaiek

Critical Care Division and Montreal Burn Center, Hôtel-Dieu de Montréal,

Université de Montréal.

3840 St-Urbain Street

Burn Unit, Room 1744

Montréal, QC H2W 1T8

Tel: (514) 890-8000 ext. 14444

Fax: (514) 412-7175

The authors declare that they have no competing interests

### 3.1 Abstract

**Objective:** Hypoalbuminemia is a common finding in burn patients, but its association with increased morbidity and mortality has not been well established. We have assessed if hypoalbuminemia in the first 24 hours of admission is associated with organ dysfunction in patients with severe burns.

**Methods:** For a two year period (2008-2009), we reviewed the chart of burn adult patients with a total body surface area  $\geq 20\%$  admitted in our unit in the first 24 hours following the burn injury. A multiple linear regression analysis was conducted to assess hypoalbuminemia as an independent predictor of organ dysfunction.

**Results:** 56 patients were analyzed. Multiple linear regression analysis showed that hypoalbuminemia in the first 24 hours of admission was an independent predictor of organ dysfunction. Serum albumin concentration  $\leq 30$  g/L was associated with a two-fold increased in organ dysfunction [SOFA scores at day 0 ( $p = 0.005$ ), day 1 ( $p = 0.005$ ) and first week mean values ( $p = 0.004$ ), but not with mortality ( $p = 0.061$ ).

**Conclusion:** Hypoalbuminemia is associated with organ dysfunction in burn patients. Unlike unmodifiable predictors such as age, burn surface and inhalation burn, correction of hypoalbuminemia might represent a goal for a future trial in burn patients.

## 3.2 Introduction

Each year approximately 2 million people are burned in the USA, from which 80,000 are hospitalized and 6,500 die[1]. It is a well known fact that the most important factors for mortality in burn patients are age, inhalation burn and percent total body surface area burn (TBSA)[2-4], which are unmodifiable findings.

A predictable inflammatory response takes place after a burn injury leading to profound changes in patient homeostasis. As a result, hypoalbuminemia is one of the commonest finding in severe burn patients. The normal serum concentration of albumin in healthy adults is approximately 35 to 50 g/L and 21% of hospitalized adult patients are hypoalbuminemic on admission[5]. After admission, worsening of existing hypoalbuminemia and development of a *de novo* one are frequently seen[6].

Moreover, hypoalbuminemia, a potentially modifiable variable, has been strongly associated with poor clinical outcomes in critically ill patients [7,8], but evidence is lacking for burn patients.

Dynamic organ dysfunction scores have been introduced in critically ill patients few years ago in order to describe the evolution of patients on a daily basis. The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score is now one of the most accepted score in critically ill patients and has been validated in general medico-surgical units, as well as in trauma and cardiac surgical patients[9]. It encompasses elements assessing six organ functions (Table 1). This score has also been shown to predict mortality in critically ill patients[10] and in burn patients[11] when used in a dynamic way, for exemple, calculating a delta SOFA (differences between subsequent scores).

As hypoalbuminemia is a common finding in burn patients, but association with increased morbidity and mortality has not been established, we thus decided to design a retrospective study assessing if hypoalbuminemia in the first 24 hours of admission was associated with organ dysfunction (measured by SOFA score) in patients with severe burns. We are convinced that this study is necessary before embarking on a prospective trial to explore the value of the correction of hypoalbuminemia.

Table 1— The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score [9]					
SOFA score	0	1	2	3	4
				With Respiratory Support	
Respiration, PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mm Hg	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Coagulation, platelets X 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Liver, bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (<20)	1.2–1.9 (20–32)	2.0–5.9 (33–101)	6.0–11.9 (102–204)	>12.0 (>204)
Cardiovascular, Hypotension	No hypotension	MAP <70 mm Hg	Dopamine ≤ 5 or dobutamine (any dose) <sup>a</sup>	Dopamine >5 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 <sup>a</sup>	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 <sup>a</sup>
Central nervous system, Glasgow Coma Scale Score	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal, creatinine, mg/dL, (μmol/L) Or urine output	<1.2 (<110)	1.2–1.9 (110–170)	2.0–3.4 (171–299)	3.5–4.9 (300–440) or <500 mL/day	>5.0 (>440) or <200 mL/day

MAP, meanarterial pressure.

<sup>a</sup>Adrenergic agents administered for ≥1 hr (doses given are in μg/kg/min).

### **3.3 Methods**

#### **Design**

This study was a retrospective chart review of patients admitted to the Burn Intensive Care Unit at the Centre hospitalier de l'Université de Montréal for treatment of acute burns from January 1, 2008, through December 31, 2009.

After approval by the Research Ethics Board of the Centre hospitalier de l'Université de Montréal, we reviewed the chart of burn adult patients (age  $\geq 18$  years) admitted in our unit with burns of 20% TBSA or greater. Principal exclusion criteria were admission after more than 24 hours following the burn injury and patients with chronic diseases such as end-stage kidney disease, nephrotic syndrome, hepatitis, exudative enteropathy, chronic thrombocytopenia or hematological malignancy, that could affect baseline SOFA calculation or serum albumin levels.

For the analysis, a multiple linear regression analysis was conducted to assess if hypoalbuminemia is an independent predictor of organ dysfunction measured by SOFA score. Characteristics known to influence outcome such as age, sex, TBSA and inhalation injury were included in a multiple linear regression model. Then, we divided patients according to their level of albumin in the first 24 hours of admission, we used a cut-off of 30g/L of albumin level. Thus, we compared primary and secondary endpoints in patients with a serum albumin less than or equal to 30 g/L in the first 24 hours of admission with those who had a serum albumin greater than 30 g/L.

#### **Outcome measures**

Main outcome measures: Difference in organ dysfunction assessed by SOFA scores (day 0, day 1, first week mean values and delta SOFA (day 0 – day 7)) were analyzed according to albumin levels assessed in the first 24 hours of admission.

Secondary outcome measures: We also evaluated mortality, hospital length of stay (LOS), free days of mechanical ventilation and fluid balance. Mortality predicted by SOFA

score expressed as either initial, highest, delta SOFA or mean values SOFA measured during the first 7 days of hospitalization was also assessed.

### **Data Collection**

We collected data on basic demographics (age, gender, and weight), presence of inhalation injury and TBSA. Data needed to compute the SOFA score were recorded daily for the first 7 days. They included PaO<sub>2</sub> and FiO<sub>2</sub> (to calculate PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio), platelet count, bilirubin concentration, mean arterial pressure and need for vasoactive drugs, Glasgow Coma Scale score, creatinine concentration, and urine output. In addition, mortality and hospital LOS were also noted. Fluid balance, weight, serum albumin concentration and amount of received albumin were recorded daily for the first 7 days. Moreover, number of free days of mechanical ventilation during the first 7 days of hospitalization was also recorded.

Because of the retrospective nature of the study, data were missing for some patients. As explained in the original article on SOFA score, any missing data was treated as followed: for a single missing value, a replacement one was calculated using the mean value of the result preceding and the result after the missing one. When more than one consecutive result was not available, it was considered as a missing value in the analysis.[9]

### **Statistical analysis**

A multiple linear regression analysis was conducted to assess hypoalbuminemia as an independent predictor of organ dysfunction. Confounding variables known to influence outcome such as age, sex, TBSA and inhalation injury were included in a multiple linear regression model. Differences in outcomes were analyzed using T-test for normally distributed continuous variables and by Mann-Whitney U test for ones that were not, while Fisher's exact test was used for categorical variables. Variables were expressed as mean  $\pm$  standard deviation, median with interquartile ranges (IQR) and proportions as appropriate.

A *p* value of  $< 0.05$  was considered significant. All data were entered into an Excel™ flow sheet and analyzed using the statistical program SPSS™ 17.0 software (IBM, Somers, NY).

### 3.4 Results

Sixty-one adult patients with burns of TBSA  $\geq 20\%$  were admitted to our unit during the study period and 5 patients were excluded (3 because of delayed admission and 2 for baseline chronic diseases: 1 with chronic hepatitis and 1 with chronic hepatitis and thrombocytopenia). Therefore, 56 patients were available for analysis (table 2). From these, 6 patients died (10.7%).

**Table 2— Baseline characteristics of the patients**

	Albumin level		<i>p</i> – value
	$\leq 30$ g/L	$> 30$ g/L	
Patients, n (%)	36 (64.3)	20 (35.7)	
Age (yr)	43.9 $\pm$ 18.9	41.3 $\pm$ 10.9	0.56
Gender, male, n (%)	25 (69.4)	19 (95)	0.033
TBSA (%)*	43.3 $\pm$ 16.9	30.3 $\pm$ 10.9	0.003
(TBSA + age)	87.2 $\pm$ 27.0	71.5 $\pm$ 15.8	0.021
Inhalation burn, n (%)	10 (27.7)	7 (35)	0.407

\*Percent total body surface area burn

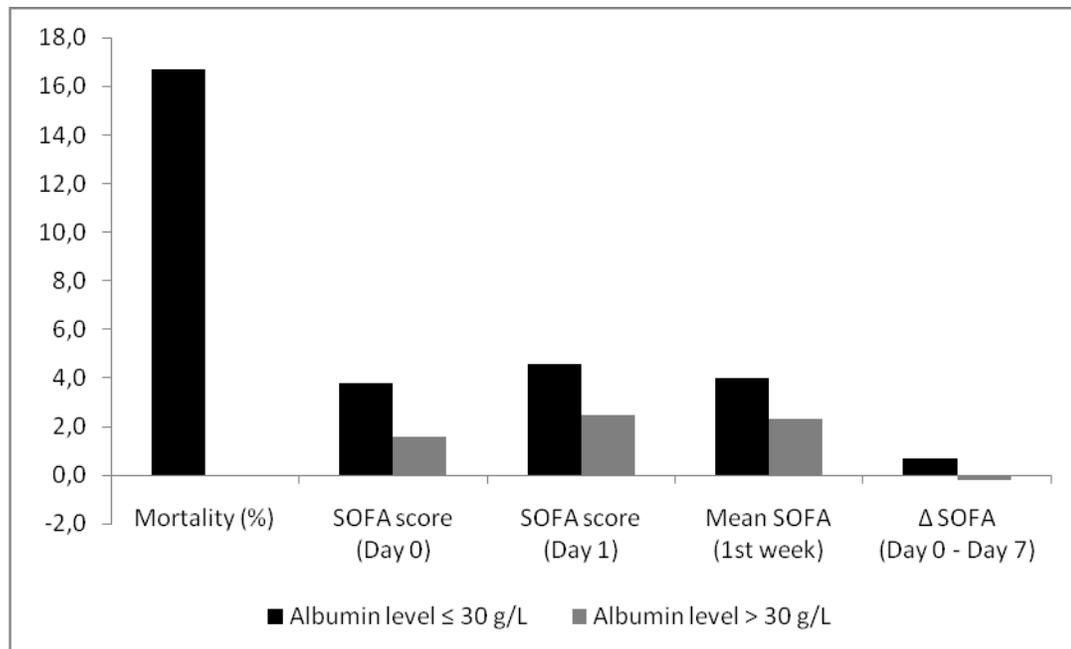
The multiple linear regression models showed that controlling for age, sex, TBSA and inhalation injury, hypoalbuminemia in the first 24 hours of admission was an independent predictor of organ dysfunction [SOFA score at day 0 ( $p = 0.003$ ), at day 1 ( $p = 0.001$ , first week mean SOFA ( $p = 0.027$ ) and delta SOFA from day 0 to day 7 ( $p = 0.03$ )] (table 3).

**Table 3 — Multiple linear models**

Variable	Albumine at day 0	
	Regression coefficient*	<i>p</i> – value
SOFA score (Day 0)	-0,137	0,003
SOFA score (Day 1)	-0,152	0,001
First week mean SOFA	-0,070	0,027
Δ SOFA (Day 0 – Day 7)	0,095	0,03

\*Adjusted by age, sex, TBSA (Percent total body surface area burn) and inhalation burn.

As shown in table 4 and figure 1, albumin levels below 30 g/L were associated with a more severe organ dysfunction: SOFA score at day 0 ( $3.8 \pm 3.2$  vs.  $1.6 \pm 1.5$ .  $p = 0.005$ ), SOFA score at day 1 ( $4.6 \pm 3.1$  vs.  $2.5 \pm 2.6$ .  $p = 0.005$ ) and first week mean SOFA ( $4.0 \pm 2.3$  vs.  $2.3 \pm 1.5$ .  $p = 0.004$ ). However, there was not statistically significant difference in mortality ( $16.7\%$  vs.  $0.0\%$ .  $p = 0.061$ ).



**Figure 1 – Primary outcomes in burn patients according to albumin levels at the admission**

**Table4 — Serum albumin concentration and outcome in burn patients**

	Albumin level		<i>p</i> - value
	≤ 30 g/L	> 30 g/L	
Mean albumin (g/L) (Day 0)	23.0 ± 4.9	37.6 ± 5.1	0.021
1 <sup>st</sup> week mean albumin (g/L)	22.9 ± 2.9	26.6 ± 3.8	<0.001
Received albumin (g) (Day 0)	9.4 ± 19.0	0.0 ± 0.0	0.032
Mortality (%)	16.7	0.0	0.061
SOFA score (Day 0)	3.8 ± 3.2	1.6 ± 1.5	0.005
SOFA score (Day 1)	4.6 ± 3.1	2.5 ± 2.6	0.005
First week mean SOFA	4.0 ± 2.3	2.3 ± 1.5	0.004
Δ SOFA (Day 0 – Day 7)	0.7 ± 3.2	-0.2 ± 2.3	0.286
LOS* - in hospital (days)	34.1 ± 25.0	26.5 ± 12.1	0.204
Free days of mechanical ventilation during the first week, median (IQR*)	0 (0 – 1)	0 (0 – 6)	0.053
In/Out total (ml)	35290,5 ± 19479,8	23567,3 ± 14338,9	0.022
In/Out mean (ml)	4419,5 ± 2427,3	3283,3 ± 1728,8	0.07
Δ weight (Last - Day 0)	10.6 ± 13.0	4.6 ± 8.0	0.066

\*LOS: Length of stay, IQR: Interquartile ranges.

LOS was also not different between groups. Free days of mechanical ventilation during the first week trends to be higher in patients with albumin levels > 30g/L than those with levels ≤ 30g/L, median 0 days IQR (0 – 6) vs 0 (0 – 1) days respectively (*p* = 0.053).

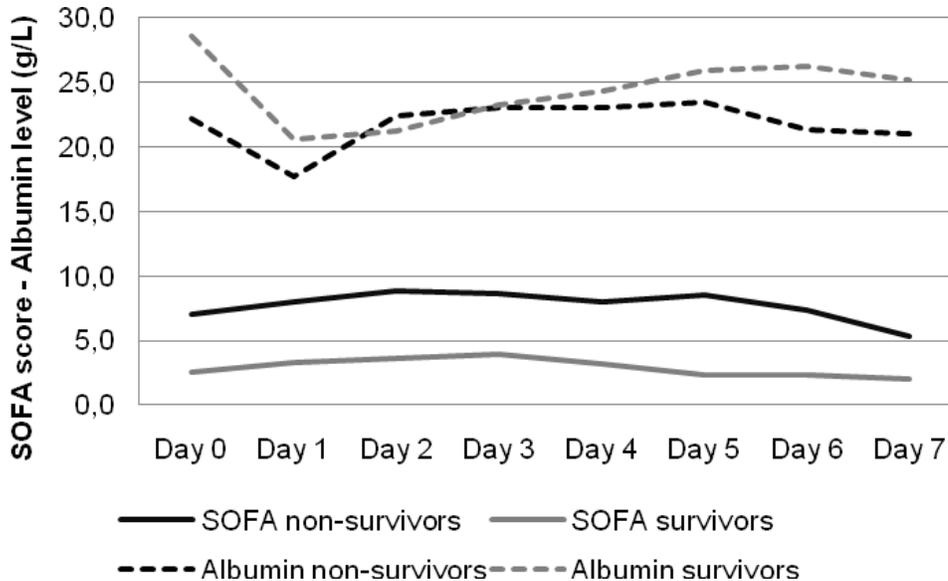
Fluid balance in the first week of admission was also statistically higher in patients with albumin levels ≤ 30g/L (35290,5 ± 19479,8 ml) vs. (23567,3 ± 14338,9 ml) than in

patients with albumin levels  $> 30\text{g/L}$  ( $p = 0.022$ ). Weight gain was clinically higher in patients with albumin levels  $\leq 30\text{g/L}$  ( $p=0.066$ ).

As shown in table 5 and figure 2, initial SOFA as well as SOFA at day 1 and first week mean SOFA were statistically higher in non-survivors compared to survivors.

**Tableau 5 — SOFA scores in survivors and non-survivors**

SOFA value	Survivors (n=50)	Non-survivors (n=6)	<i>p</i> -value
Day 0	$2.5 \pm 2.3$	$7.0 \pm 4.2$	$< 0.0001$
Day 1	$3.3 \pm 2.6$	$8.0 \pm 3.5$	$< 0.0001$
Highest	$5.8 \pm 2.5$	$10.0 \pm 1.7$	$< 0.0001$
First week mean	$2.9 \pm 1.6$	$7.7 \pm 1.5$	$< 0.0001$
$\Delta$ SOFA (Day 0 – Day 7)	$-0.5 \pm 2.8$	$0.17 \pm 3.8$	0.611



**Figure 2 – Relationship between hypoalbuminemia, organ dysfunction and mortality in burn patients**

### 3.5 Discussion

Age, TBSA and inhalation injury are classical and undisputed predictors of outcomes in burn patients. However, these factors are static and unmodifiable. The present study shows that a modifiable factor, hypoalbuminemia, is associated with poor clinical outcomes in patients with severe burns.

Hypoalbuminemia is a frequent finding in the burn population. We found that 64.3% of patients had a serum albumin level  $\leq 30\text{g/L}$  in the first 24 hours of admission. This finding is of interest because hypoalbuminemia can be corrected by the administration of human albumin solutions (HAS). Support for this statement can only be extrapolated from studies that have been done in other population, but also on physiological grounds. HAS have been used either for fluid resuscitation or for the correction of hypoalbuminemia. Few studies have been conducted to assess the use of HAS as fluid resuscitation in severely burn patients. Initially, meta-analysis showed increased mortality in burn patients resuscitated with HAS in subgroup analysis [12-14], but most recent trials and meta-analysis have shown neutral effects [15-19]. The use of HAS to correct hypoalbuminemia has not been studied in burn patients even if it is a common practice to administer HAS in this population following a 24 hours period after the burn as a resuscitative fluid. In our unit, we usually do not administer albumin in the first 12 to 24 hours following the burn. This is reflected by the relatively small quantity of received albumin. Extrapolations about correction of hypoalbuminemia can be made from studies performed in other type of critically ill patients. A randomized prospective control trial showed that albumin administration improved organ function, measured by the SOFA score, in critically ill hypoalbuminemic patients[20]. Another randomized prospective control trial showed that the addition of albumin to furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome improved oxygenation, with greater net negative fluid balance and better maintenance of hemodynamic stability[21]. Finally, a recent metanalysis found that the use of albumin-containing solutions for the resuscitation of

patients with sepsis was associated with lower mortality compared with other fluid resuscitation regimens[22].

Asides its well known oncotic properties, albumin has many other physiologic roles that might support the correction of hypoalbuminemia in critically ill patients: binding of endogenous and exogenous substances, antioxidant and free-radical scavenging properties, anticoagulant effect, maintenance of acid–base status, modulation of apoptosis and protective effects on microcirculation[23].

Hypoalbuminemia has been associated with poorer outcomes in surgical patients, with a greater incidence of postoperative infection and prolonged ICU stay [24-26]. In our study LOS was not higher in hypoalbuminemic patients.

Obviously, mortality in burn patients represents an important outcome and known predictive scores in this population, such as the Abbreviated Burn Severity Index (ABSI)[27] and the FLAMES score[28] have mainly been based on age and TBSA as main variables. However such scores overlook organ dysfunction which is clearly responsible for the majority of death in burn patients. Dynamic organ dysfunction scores have been introduced in critically ill patients few years ago to describe the evolution of patients on a daily basis. SOFA score has been shown to predict mortality when used in a dynamic way[10] [calculating a delta SOFA (between day 7 and baseline values for example)]. It has also been proposed that organ dysfunction could be a good alternative outcome in clinical trials involving critical care population such as the burn one[29]. As shown in a previous study[11], we found that SOFA score accurately predicts mortality in severely burn patients and we think that this simple and no-time consuming tool should be used in clinical and research settings.

Our study has limitations. Missing data, although rare, were treated as in the original article on SOFA[9]. Short study period is also a possible drawback of our work. However most studies evaluating organ dysfunction have been conducted for less than one week period [10,11] because at day 7 SOFA score improves in such a way that it might not predict mortality later one. One could thus question the value of longer study period.

Finally, it can be also argued that our sample was small. Randomized clinical trials about albumin administration for fluid resuscitation in burn patients showed samples from 19 to 79 patients [12,14-17], making our sample typical of studies in this area.

Even if no causal inference could be made, our results raised important concern on the consequences of hypoalbuminemia in burn patients. We shown that hypoalbuminemia was associated with organ dysfunction and was independant of age, TBSA and inhalation injury. Because albumin level is the only **modifiable factor** related to outcomes, a well-designed, randomized clinical trial should be conducted to assess the effects of the correction of hypoalbuminemia in burn patients. Although mortality could be a stronger outcome, we would need more than 10000 patients to find a 10% mortality reduction. However, we estimate that 128 patients are required to detect a 50% improvement in organ dysfunction measured by the SOFA score. We think that the present study strongly supports such endeavor.

**Acknowledgments:**

We would like to acknowledge DrFadelOsséni for providing additional data for our study and Dr Louise Duranceau for her scientific support.

## Reference List

- [1] Sheridan RL: Burns. *Crit Care Med* 2002; 30: S500-S514.
- [2] Ryan CM, Schoenfeld DA, Thorpe WP, Sheridan RL, Cassem EH, Tompkins RG: Objective estimates of the probability of death from burn injuries. *N Engl J Med* 1998; 338: 362-366.
- [3] McGwin G, Jr., Cross JM, Ford JW, Rue LW, III: Long-term trends in mortality according to age among adult burn patients. *J Burn Care Rehabil* 2003; 24: 21-25.
- [4] Sheppard NN, Hemington-Gorse S, Shelley OP, Philp B, Dziewulski P: Prognostic scoring systems in burns: a review. *Burns* 2011, 37; 1288-1295.
- [5] Herrmann FR, Safran C, Levkoff SE, Minaker KL: Serum albumin level on admission as a predictor of death, length of stay, and readmission. *Arch Intern Med* 1992, 152; 125-130.
- [6] McCluskey A, Thomas AN, Bowles BJ, Kishen R: The prognostic value of serial measurements of serum albumin concentration in patients admitted to an intensive care unit. *Anaesthesia* 1996; 51: 724-727.
- [7] Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM: Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg* 2003; 237: 319-334.
- [8] Goldwasser P, Feldman J: Association of serum albumin and mortality risk. *Journal of Clinical Epidemiology* 1997; 50: 693-703.
- [9] Vincent JL, de MA, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM et al.: Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998; 26: 1793-1800.

- [10] Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL: Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001; 286: 1754-1758.
- [11] Lorente JA, Vallejo A, Galeiras R, Tomicic V, Zamora J, Cerda E et al.: Organ dysfunction as estimated by the sequential organ failure assessment score is related to outcome in critically ill burn patients. *Shock* 2009; 31: 125-131.
- [12] Recinos PR, Hartford CA, Ziffren SE: Fluid resuscitation of burn patients comparing a crystalloid with a colloid containing solution: a prospective study. *J Iowa Med Soc* 1975; 65: 426-432.
- [13] Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. *BMJ* 1998; 317: 235-240.
- [14] Goodwin CW, Dorethy J, Lam V, Pruitt BA, Jr.: Randomized trial of efficacy of crystalloid and colloid resuscitation on hemodynamic response and lung water following thermal injury. *Ann Surg* 1983; 197: 520-531.
- [15] Jelenko C, III, Wheeler ML, Callaway BD, Divilio LT, Bucklen KR, Holdredge TD: Shock and resuscitation. II: Volume repletion with minimal edema using the "HALFD"(Hypertonic Albuminated Fluid Demand) regimen. *JACEP* 1978; 7: 326-333.
- [16] Greenhalgh DG, Housinger TA, Kagan RJ, Rieman M, James L, Novak S et al.: Maintenance of serum albumin levels in pediatric burn patients: a prospective, randomized trial. *J Trauma* 1995; 39: 67-73.
- [17] Cooper AB, Cohn SM, Zhang HS, Hanna K, Stewart TE, Slutsky AS: Five percent albumin for adult burn shock resuscitation: lack of effect on daily multiple organ dysfunction score. *Transfusion* 2006; 46: 80-89.
- [18] Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350: 2247-2256.

- [19] Dubois MJ, Heylbroeck C, Deroy P, Bracco D, Burns KE, Sirdar E et al.: Administration of Albumin in Burn Patients: A Systematic Review. *Journal of Burn Care and Research* 2007; 28: S102.
- [20] Dubois MJ, Orellana-Jimenez C, Melot C, De BD, Berre J, Leeman M et al.: Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study. *Crit Care Med* 2006, 34; 2536-2540.
- [21] Martin GS, Moss M, Wheeler AP, Mealer M, Morris JA, Bernard GR: A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005; 33: 1681-1687.
- [22] 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: 386-391.
- [23] Dubois MJ, Vincent JL: Use of albumin in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 299-301.
- [24] Gol MK, Karahan M, Ulus AT, Erdil N, Iscan Z, Karabiber N et al.: Bloodstream, respiratory, and deep surgical wound infections after open heart surgery. *J Card Surg* 1998; 13: 252-259.
- [25] Hennessey DB, Burke JP, Ni-Dhonochu T, Shields C, Winter DC, Mealy K: Preoperative hypoalbuminemia is an independent risk factor for the development of surgical site infection following gastrointestinal surgery: a multi-institutional study. *Ann Surg* 2010; 252: 325-329.
- [26] Lee EH, Chin JH, Choi DK, Hwang BY, Choo SJ, Song JG et al.: Postoperative Hypoalbuminemia Is Associated With Outcome in Patients Undergoing Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *J CardiothoracVascAnesth* 2010.
- [27] Tobiasen J, Hiebert JM, Edlich RF: The abbreviated burn severity index. *Ann Emerg Med* 1982; 11: 260-262.

[28] Gomez M, Wong DT, Stewart TE, Redelmeier DA, Fish JS: The FLAMES score accurately predicts mortality risk in burn patients. *J Trauma* 2008; 65: 636-645.

[29] Rubenfeld GD, Angus DC, Pinsky MR, Curtis JR, Connors AF, Jr., Bernard GR: Outcomes research in critical care: results of the American Thoracic Society Critical Care Assembly Workshop on Outcomes Research. The Members of the Outcomes Research Workshop. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 358-367.

## Chapitre 4 Discussion

### 4.1 Retour aux résultats

L'âge, le pourcentage de surface corporelle brûlée et la présence de brûlure par inhalation sont les prédicteurs classiques de mauvais pronostic chez le patient brûlé. Cependant, ces facteurs sont statiques et non modifiables. L'étude présente montre que l'hypoalbuminémie, un facteur potentiellement modifiable, est associée à un mauvais pronostic chez le patient brûlé.

### 4.2 Issue primaire

L'objectif primaire de notre étude était de déterminer si l'hypoalbuminémie dans les premières 24 heures suivant l'admission est associée à la dysfonction d'organes (mesurée par le score SOFA) chez le patient présentant des brûlures graves. Pour répondre à cette question nous avons conduit une analyse de régression linéaire multivariée dans le but de déterminer si l'hypoalbuminémie était un facteur indépendant de mauvais pronostic. Nous avons ajusté le modèle avec les variables qui sont classiquement associées à la dysfonction d'organes et à la mortalité (l'âge, le sexe, le pourcentage de surface corporelle brûlée et la présence de brûlure par inhalation). Les résultats obtenus sont intéressants car après les ajustements, l'hypoalbuminémie était un facteur associé significativement à la dysfonction d'organes mesuré par le score SOFA. Néanmoins, il doit y avoir d'autres facteurs associés au mauvais pronostic dans la population de brûlés que nous ne reconnaissons pas très bien, puisque les coefficients de détermination ( $R^2$ ) étaient bas. Les  $R^2$  étaient ainsi entre 0.3 et 0.4. Cela nous indique que les variables incluses dans le modèle n'expliquent que 30 à 40% de la dysfonction d'organes mesurées par le score SOFA (tableau 6). Par contre,

l'hypoalbuminémie peut aussi signifier une plus grande instabilité ou une réplétion liquidienne excessive et ces deux conditions ne sont pas incluses dans l'analyse multi varié.

**Tableau 6 — Régression linéaire multiple**

Variable	Albumine jour 0			
	Coefficient de régression*	<i>p</i> – value	R	R <sup>2</sup>
SOFA score (jour 0)	-0,137	0,003	0.546	0.298
SOFA score (jour 1)	-0,152	0,001	0.619	0.384
SOFA moyen première semaine	-0,070	0,027	0.642	0.412
Δ SOFA (jour 0 – jour 7)	0,095	0,03	0.633	0.400

\*Ajusté pour l'âge, le sexe, le TBSA (Percent total body surface area burn) et la brûlure par inhalation.

r: Coefficient de corrélation. R<sup>2</sup>: coefficient de détermination

### 4.3 Issues secondaires.

Nous avons montré que l'hypoalbuminémie est très fréquente chez le patient brûlé. En effet, 64,3% de patients avaient une albuminémie  $\leq 30$  g/L au moment de leur admission.

Afin d'étudier les issues secondaires, la variable albumine a été traité de façon binaire. Nous avons choisi un niveau de 30 g/L en nous basant sur une littérature médicale suggérant qu'une valeur au dessous de ce niveau-là est associée à une augmentation de la mortalité et morbidité chez les patients hospitalisés<sup>7</sup>.

Nous avons aussi montré que les patients avec un niveau d'albumine inférieur à 30 g/L présentaient plus de dysfonction d'organes. La mortalité est également plus élevée

chez ces patients en comparaison avec ceux avec un niveau d'albumine de  $> 30$  g/L : 6 patients (16.7%) contre 0 patients (0%) respectivement. À notre avis, ce résultat est important du point de vue clinique. Pourtant, la différence n'est pas statistiquement significative. Nous expliquons l'absence de signification statistique à un manque de puissance en raison de notre petit échantillon. Il est probable que les résultats soient plus éloquentes avec un échantillon plus grand.

De manière prévisible, les patients hypoalbuminémiques ( $\leq 30$  g/L) avaient une tendance à avoir une durée de ventilation mécanique plus prolongée, un bilan liquidien plus élevé et une prise de poids plus importante. Toutefois, la durée de séjour à l'hôpital n'a pas changé.

Les patients hypoalbuminémiques ont aussi reçu plus d'albumine exogène que les patients avec albumine  $> 30$  g/L durant les premières 24 heures. On pourrait penser que l'administration d'albumine exogène est associée à une augmentation de la mortalité chez le patient brûlés, cependant la petite quantité d'albumine reçue par les patients hypoalbuminémiques (en moyenne de 9.4 g/L) ne supporte pas cette conclusion.

Tel que démontré dans le passé, nous avons constaté que la mesure répétée et dynamique du score SOFA est un bon outil pour prédire la mortalité chez le patient brûlé<sup>60</sup>. Dans nos résultats le score SOFA a été environ 2 fois plus élevé chez les patients qui sont décédés en comparaison à ceux qui ont survécu.

#### **4.4 Causalité de résultats**

Les résultats de l'étude sont des associations et ne doivent pas être considérées comme des relations causales. La nature observationnelle de notre étude ne peut pas répondre à la question concernant l'hypoalbuminémie comme marqueur de sévérité de la maladie ou si par contre, elle est un facteur de mauvais pronostic (relation cause-effet) qui pourrait être corrigé afin de diminuer la morbidité ou la mortalité chez les brûlés. Les résultats doivent donc être interprétés avec prudence.

Il est important de différencier un facteur de risque d'un marqueur de risque. Un facteur de risque est un paramètre ou caractéristique qui est partiellement responsable du risque. La modification du facteur de risque diminue ou augmente la probabilité de développer une maladie, donc il y a une relation de causalité. Le marqueur de risque est un paramètre non modifiable de l'environnement ou une caractéristique non modifiable d'un individu dont la présence s'accompagne d'une augmentation de la probabilité d'apparition d'une maladie sans avoir une relation de causalité. Donc, est-ce l'hypoalbuminémie un facteur de risque de mortalité chez le brûlé ou est simplement un marqueur de la sévérité de la maladie? Cette question n'a pas encore été répondue, Cependant, il y a quelques études suggérant que la correction de l'hypoalbuminémie pourrait avoir un impact positif chez le patient sévèrement malade. Une de façons de différencier si l'hypoalbuminémie est un facteur ou marqueur de risque de mortalité chez le patient brûlé est en réalisant un essai clinique randomisé portant sur sa correction.

#### **4.5 Points forts de l'étude.**

L'analyse statistique a été bien planifiée et bien réalisée. Elle a permis d'établir que l'hypoalbuminémie est un facteur indépendant de mauvais pronostique en ajustant le modèle de régression pour les variables confondantes connues pouvant influencer les résultats. A notre connaissance, il s'agit de la première étude montrant une association entre l'hypoalbuminémie et la dysfonction d'organes dans la population de brûlés. Cette étude va servir de support pour la réalisation de futures recherches sur la correction de l'hypoalbuminémie chez le patient brûlé.

#### **4.6 Limites de l'étude**

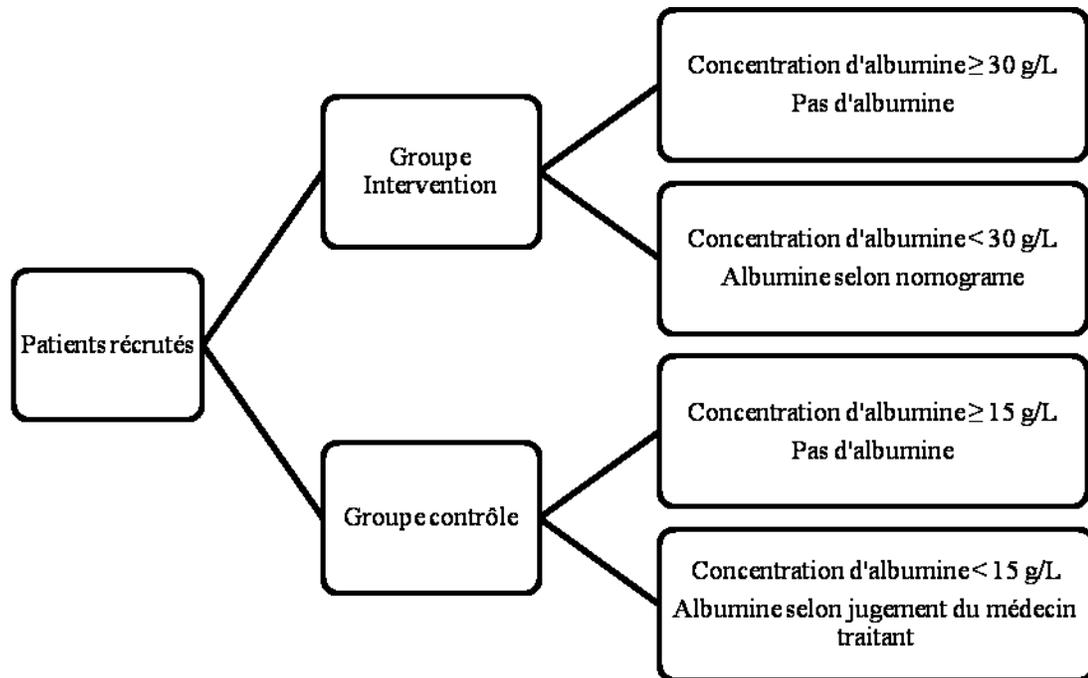
Comme dans toute étude rétrospective, des limitations sont présentes. La présence de données manquantes en est une. Nous les avons traitées comme dans l'article original du

score SOFA pour minimiser les biais. La courte période de suivi (1 semaine) en est une autre. Néanmoins, la plupart d'études qui évaluent la dysfonction d'organes ont utilisé une semaine ou moins comme période de suivi car l'amélioration de la dysfonction d'organes est présente en général en dedans de la première semaine d'évolution d'une maladie aiguë grave. Finalement, la taille de l'échantillon étudié est petite. Toutefois, la population de patients brûlés n'est pas nombreuse et les échantillons de la plupart des études randomisées dans cette population sont de moins de 80 patients.

## 4.7 Projets de futures recherches

Cette étude rétrospective va servir de support à la réalisation d'un essai clinique randomisé qui va évaluer la correction de l'hypoalbuminémie chez le patient brûlé.

Nous avons conçu un essai clinique randomisé intitulé : *Hypoalbuminémie chez le patient brûlé. Doit-on la corriger?* Le protocole complet de cette étude a été approuvé par le comité d'éthique du CHUM et a été enregistré dans Clinical Trial.gov avec le numéro NCT01436292. L'objectif principal de l'étude est de déterminer si la correction de l'hypoalbuminémie améliore la dysfonction d'organes chez les patients brûlés mesurée par le score SOFA. Comme objectifs secondaires, nous évaluerons l'effet de la correction de l'hypoalbuminémie sur la mortalité, la durée de séjour aux soins intensifs et à l'hôpital, la durée de la ventilation mécanique, l'incidence d'infection, le bilan liquidien et l'apport calorique. Le groupe intervention recevra des SAH 5% afin de corriger l'hypoalbuminémie selon un nomogramme préétabli. Le groupe contrôle ne recevra pas de SAH sauf dans des cas extrêmes d'hypoalbuminémie (figure 3 et tableau 7). Un essai pilote sera mise en place pour tester le nomogramme de correction d'albumine avant de commencer le recrutement de participants dans l'étude. Si le nomogramme actuel rate la cible d'augmenter l'albumine sérique  $> 30$  g/L des ajustements y seront faits.



**Figure 3 – Design de l’essai**

**Tableau 7 — Nomogramme de correction de l’hypoalbuminémie**

Niveau d’albumine (g/L)	Quantité d’albumine à administrer dans les prochaines 24 heures (g)
≥ 30.0	Pas d’albumine
25.0 – 29.9	25 g
20.0 – 24.9	50 g
15.0 – 19.9	75 g
10 – 14.9	100 g
≤9.9	150 g

Afin d'atteindre une puissance statistique de 80% et une erreur alpha bilatérale de 0.05, nous devons recruter 128 patients (64 par groupe) pour montrer une amélioration d'environ 50% du delta SOFA (SOFA à l'admission – SOFA au jour 7 ou avant si congé ou décès) dans le groupe où l'hypoalbuminémie sera corrigée. Une analyse intérimaire sera faite sur les premiers 60 patients et à ce moment on décidera de la continuité du projet de recherche en se basant sur les résultats obtenus. Les données seront analysées avec l'intention de traiter. Les caractéristiques de base seront exprimées comme des moyennes et des écart-type. Les variables continues seront analysées avec le test de T si la distribution est approximativement normale ou avec le test de Mann-Whitney si la distribution est anormale. Les variables discrètes seront analysées avec le Khi-deux de Pearson ou le test exact de Fisher.

Résultats attendus et impact : une amélioration de la dysfonction d'organes [une augmentation de 50% du delta SOFA : SOFA initial – SOFA final (jour 7 ou avant si le patient décède)] dans le groupe albumine par rapport au groupe contrôle. Si nous trouvons que la correction de l'hypoalbuminémie améliore la dysfonction d'organes chez les patients brûlés, nous allons recommander son utilisation comme une composante importante du traitement dans cette population. Les autres possibles résultats attendus sont : une diminution de la mortalité, de la durée de séjour aux soins intensifs, du bilan liquidien positif et de la durée de ventilation mécanique.

## **Chapitre 5 Conclusion**

Dans ce mémoire, j'ai présenté les résultats d'une étude observationnelle rétrospective portant sur les conséquences de l'hypoalbuminémie chez le patient brûlé. Malgré les limitations inhérentes à ce type d'études, nous avons trouvé que l'hypoalbuminémie est associée à la dysfonction d'organes chez le patient brûlé. Cette association est indépendante de l'âge, du pourcentage de surface corporelle brûlée et de la présence de brûlure par inhalation. Ces derniers facteurs sont associés depuis longtemps au pronostic chez les patients brûlés. Cependant, ces trois variables sont fixes et non modifiables suivant un traitement. Cette étude nous a permis de générer avant tout une nouvelle hypothèse de recherche : la correction de l'hypoalbuminémie avec de SAH pourrait améliorer le pronostic des patients brûlés.

Cette étude va servir de support à la réalisation d'un essai clinique randomisé qui va déterminer si la correction de l'hypoalbuminémie améliore la dysfonction d'organes, la mortalité, la morbidité, la durée de la ventilation mécanique et la durée de séjour aux soins intensif et à l'hôpital dans la population de patients brûlés.

## Bibliographie

1. Sheridan RL. Burns. *Crit Care Med* 2002;30(11 Suppl):S500-S514.
2. Herrmann FR, Safran C, Levkoff SE, Minaker KL. Serum albumin level on admission as a predictor of death, length of stay, and readmission. *Arch Intern Med* 1992;152(1):125-130.
3. McCluskey A, Thomas AN, Bowles BJ, Kishen R. The prognostic value of serial measurements of serum albumin concentration in patients admitted to an intensive care unit. *Anaesthesia* 1996;51(8):724-727.
4. Ryan CM, Schoenfeld DA, Thorpe WP, Sheridan RL, Cassem EH, Tompkins RG. Objective estimates of the probability of death from burn injuries. *N Engl J Med* 1998;338(6):362-366.
5. McGwin G, Jr., Cross JM, Ford JW, Rue LW, III. Long-term trends in mortality according to age among adult burn patients. *J Burn Care Rehabil* 2003;24(1):21-25.
6. Sheppard NN, Hemington-Gorse S, Shelley OP, Philp B, Dziewulski P. Prognostic scoring systems in burns: a review. *Burns* 2011;37(8):1288-1295.
7. Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg* 2003;237(3):319-334.
8. Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. *Br J Anaesth* 2000;85(4):599-610.
9. Weil MH, Henning RJ, Puri VK. Colloid oncotic pressure: clinical significance. *Crit Care Med* 1979;7(3):113-116.
10. Caironi P, Gattinoni L. The clinical use of albumin: the point of view of a specialist in intensive care. *Blood Transfus* 2009;7(4):259-267.
11. Demling RH. The burn edema process: current concepts. *J Burn Care Rehabil* 2005;26(3):207-227.

12. Demling RH, Kramer G, Harms B. Role of thermal injury-induced hypoproteinemia on fluid flux and protein permeability in burned and nonburned tissue. *Surgery* 1984;95(2):136-144.
13. Waxman K, Rebello T, Pinderski L et al. Protein loss across burn wounds. *J Trauma* 1987;27(2):136-140.
14. Dickson PW, Bannister D, Schreiber G. Minor burns lead to major changes in synthesis rates of plasma proteins in the liver. *J Trauma* 1987;27(3):283-286.
15. Sevaljevic L, Ivanovic-Matic S, Petrovic M, Glibetic M, Pantelic D, Poznanovic G. Regulation of plasma acute-phase protein and albumin levels in the liver of scalded rats. *Biochem J* 1989;258(3):663-668.
16. Gol MK, Karahan M, Ulus AT et al. Bloodstream, respiratory, and deep surgical wound infections after open heart surgery. *J Card Surg* 1998;13(4):252-259.
17. Hennessey DB, Burke JP, Ni-Dhonochu T, Shields C, Winter DC, Mealy K. Preoperative hypoalbuminemia is an independent risk factor for the development of surgical site infection following gastrointestinal surgery: a multi-institutional study. *Ann Surg* 2010;252(2):325-329.
18. Lee EH, Chin JH, Choi DK et al. Postoperative Hypoalbuminemia Is Associated With Outcome in Patients Undergoing Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010.
19. Levkoff SE, Safran C, Cleary PD, Gallop J, Phillips RS. Identification of factors associated with the diagnosis of delirium in elderly hospitalized patients. *J Am Geriatr Soc* 1988;36(12):1099-1104.
20. Vincent JL. Fluid management: the pharmacoeconomic dimension. *Crit Care* 2000;4 Suppl 2:S33-S35.
21. Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE. Interstitial fluid pressure. *Physiol Rev* 1971;51(3):527-563.
22. Lobo DN, Bjarnason K, Field J, Rowlands BJ, Allison SP. Changes in weight, fluid balance and serum albumin in patients referred for nutritional support. *Clin Nutr* 1999;18(4):197-201.

23. Brinson RR, Kolts BE. Hypoalbuminemia as an indicator of diarrheal incidence in critically ill patients. *Crit Care Med* 1987;15(5):506-509.
24. Hwang TL, Lue MC, Nee YJ, Jan YY, Chen MF. The incidence of diarrhea in patients with hypoalbuminemia due to acute or chronic malnutrition during enteral feeding. *Am J Gastroenterol* 1994;89(3):376-378.
25. Quinlan GJ, Margaron MP, Mumby S, Evans TW, Gutteridge JM. Administration of albumin to patients with sepsis syndrome: a possible beneficial role in plasma thiol repletion. *Clin Sci (Lond)* 1998;95(4):459-465.
26. Lang JD, Jr., Figueroa M, Chumley P et al. Albumin and hydroxyethyl starch modulate oxidative inflammatory injury to vascular endothelium. *Anesthesiology* 2004;100(1):51-58.
27. Wayner DD, Burton GW, Ingold KU, Locke S. Quantitative measurement of the total, peroxy radical-trapping antioxidant capability of human blood plasma by controlled peroxidation. The important contribution made by plasma proteins. *FEBS Lett* 1985;187(1):33-37.
28. Halliwell B. Albumin--an important extracellular antioxidant? *Biochem Pharmacol* 1988;37(4):569-571.
29. Quinlan GJ, Mumby S, Martin GS, Bernard GR, Gutteridge JM, Evans TW. Albumin influences total plasma antioxidant capacity favorably in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2004;32(3):755-759.
30. Burt M, Anderson DC, Kloss J, Apple FS. Evidence-based implementation of free phenytoin therapeutic drug monitoring. *Clin Chem* 2000;46(8 Pt 1):1132-1135.
31. Tincani E, Mazzali F, Morini L. Hypoalbuminemia as a risk factor for over-anticoagulation. *Am J Med* 2002;112(3):247-248.
32. Mimoz O, Soreda S, Padoin C, Tod M, Petitjean O, Benhamou D. Ceftriaxone pharmacokinetics during iatrogenic hydroxyethyl starch-induced hypoalbuminemia: a model to explore the effects of decreased protein binding capacity on highly bound drugs. *Anesthesiology* 2000;93(3):735-743.

33. Emerson TE, Jr. Unique features of albumin: a brief review. *Crit Care Med* 1989;17(7):690-694.
34. Jorgensen KA, Stoffersen E. On the inhibitory effect of albumin on platelet aggregation. *Thromb Res* 1980;17(1-2):13-18.
35. Horstick G, Lauterbach M, Kempf T et al. Early albumin infusion improves global and local hemodynamics and reduces inflammatory response in hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 2002;30(4):851-855.
36. Zoellner H, Hofler M, Beckmann R et al. Serum albumin is a specific inhibitor of apoptosis in human endothelial cells. *J Cell Sci* 1996;109 ( Pt 10):2571-2580.
37. Zoellner H, Hou JY, Lovery M et al. Inhibition of microvascular endothelial apoptosis in tissue explants by serum albumin. *Microvasc Res* 1999;57(2):162-173.
38. Keaney JF, Jr., Simon DI, Stamler JS et al. NO forms an adduct with serum albumin that has endothelium-derived relaxing factor-like properties. *J Clin Invest* 1993;91(4):1582-1589.
39. Alderson P, Bunn F, Lefebvre C et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD001208.
40. Wilkes MM, Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001;135(3):149-164.
41. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350(22):2247-2256.
42. Foley EF, Borlase BC, Dzik WH, Bistran BR, Benotti PN. Albumin supplementation in the critically ill. A prospective, randomized trial. *Arch Surg* 1990;125(6):739-742.
43. Dubois MJ, Orellana-Jimenez C, Melot C et al. Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study. *Crit Care Med* 2006;34(10):2536-2540.

44. Bland RD, Clarke TL, Harden LB et al. Early albumin infusion to infants at risk for respiratory distress. *Arch Dis Child* 1973;48(10):800-805.
45. Bland RD, Clarke TL, Harden LB. Rapid infusion of sodium bicarbonate and albumin into high-risk premature infants soon after birth: a controlled, prospective trial. *Am J Obstet Gynecol* 1976;124(3):263-267.
46. Brown RO, Bradley JE, Bekemeyer WB, Luther RW. Effect of albumin supplementation during parenteral nutrition on hospital morbidity. *Crit Care Med* 1988;16(12):1177-1182.
47. Golub R, Sorrento JJ, Jr., Cantu R, Jr., Nierman DM, Moideen A, Stein HD. Efficacy of albumin supplementation in the surgical intensive care unit: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 1994;22(4):613-619.
48. Greenough A, Emery E, Hird MF, Gamsu HR. Randomised controlled trial of albumin infusion in ill preterm infants. *Eur J Pediatr* 1993;152(2):157-159.
49. Kanarek KS, Williams PR, Blair C. Concurrent administration of albumin with total parenteral nutrition in sick newborn infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1992;16(1):49-53.
50. Nilson E, Lamke O, Liljedahl SO, Elfstrom K. Is albumin therapy worthwhile in surgery for colorectal cancer? *Acta Chirurgica Scandinavica* 1980;146:619-622.
51. Rubin H, Carlson S, DeMeo M, Ganger D, Craig RM. Randomized, double-blind study of intravenous human albumin in hypoalbuminemic patients receiving total parenteral nutrition. *Crit Care Med* 1997;25(2):249-252.
52. Wojtysiak SL, Brown RO, Roberson D, Powers DA, Kudsk KA. Effect of hypoalbuminemia and parenteral nutrition on free water excretion and electrolyte-free water resorption. *Crit Care Med* 1992;20(2):164-169.
53. Tobiasen J, Hiebert JM, Edlich RF. The abbreviated burn severity index. *Ann Emerg Med* 1982;11(5):260-262.
54. Godwin Y, Wood SH. Major burns in Cape Town: a modified burns score for patient triage. *Burns* 1998;24(1):58-63.

55. Ho WS, Ying SY, Burd A. Outcome analysis of 286 severely burned patients: retrospective study. *Hong Kong Med J* 2002;8(4):235-239.
56. Gomez M, Wong DT, Stewart TE, Redelmeier DA, Fish JS. The FLAMES score accurately predicts mortality risk in burn patients. *J Trauma* 2008;65(3):636-645.
57. Development and validation of a model for prediction of mortality in patients with acute burn injury. *Br J Surg* 2009;96(1):111-117.
58. Vincent JL, de MA, Cantraine F et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998;26(11):1793-1800.
59. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001;286(14):1754-1758.
60. Lorente JA, Vallejo A, Galeiras R et al. Organ dysfunction as estimated by the sequential organ failure assessment score is related to outcome in critically ill burn patients. *Shock* 2009;31(2):125-131.
61. Boldt J, Papsdorf M. Fluid management in burn patients: results from a European survey-more questions than answers. *Burns* 2008;34(3):328-338.
62. Cochran A, Morris SE, Edelman LS, Saffle JR. Burn patient characteristics and outcomes following resuscitation with albumin. *Burns* 2007;33(1):25-30.

# Annexe 1. Approbation du comité d'éthique du CHUM



## COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE DU CHUM

Édifice Cooper  
3891, boulevard St-Laurent, Mezz 2  
Montréal (Québec) H2W 1Y3

Le 16 mai 2011

Dr Marc-Jacques Dubois, Directeur de maîtrise  
Grands brûlés  
Hôtel-Dieu du CHUM  
Pavillon Le Rover – 7<sup>e</sup> étage – Porte 1-733

Dr Roberto Antonio Eljaiek Urzola  
Étudiant à la maîtrise

### Objet : 11.032 – Approbation accélérée initiale et finale CÉR

Hypoalbuminémie dans les premières 24 heures d'hospitalisation est associée avec  
dysfonction d'organes et mortalité chez le patient brûlé – Une étude de cohorte rétrospective

Docteurs,

J'ai pris connaissance des documents suivants reçus au CÉR du CHUM en date du 14 avril 2011 en vue de l'approbation du projet en rubrique :

- Formulaire de soumission pour l'évaluation scientifique et éthique du projet
- Protocole de recherche
- Formulaire A
- Formulaire d'autorisation de consulter les dossiers médicaux du DSP

En vertu des pouvoirs qui me sont délégués par le Comité d'éthique de la recherche du CHUM pour procéder à une évaluation accélérée, il me fait plaisir de vous informer que j'approuve votre projet puisqu'il s'agit d'un projet se situant sous le seuil de risque minimal.

La présente constitue l'approbation finale du comité suite à une procédure d'évaluation accélérée. Elle est valide pour un an à compter du 16 mai 2011, date de l'approbation de votre projet. Je vous rappelle que toute modification au protocole et/ou au formulaire de consentement en cours d'étude, doit être soumise pour approbation du comité d'éthique.

#### CENTRE HOSPITALIER DE L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

HÔTEL-DIEU (siège social)  
3843, rue Saint-Urbain  
Montréal (Québec)  
H2W 1T8

HÔPITAL NOTRE-DAME  
2340, rue Sherbrooke Est  
Montréal (Québec)  
H2L 4M1

HÔPITAL SAINT-LUC  
1058, rue Saint-Denis  
Montréal (Québec)  
H2X 3M4



*Cette approbation suppose que vous vous engagez :*

1. à respecter la présente décision;
2. à respecter les moyens de suivi continu (cf Statuts et Règlements)
3. à conserver les dossiers de recherche pour une période d'au moins deux ans suivant la fin du projet afin permettre leur éventuelle vérification par une instance déléguée par le comité;
4. à respecter les modalités arrêtées au regard du mécanisme d'identification des sujets de recherche dans l'établissement.

*Le comité suit les règles de constitution et de fonctionnement de l'Énoncé de Politique des trois Conseils et des Bonnes pratiques cliniques de la CIH.*

***Pour toute question relative à cette correspondance, veuillez communiquer avec la soussignée à l'adresse courriel suivante : [brigitte-st-pierre.chum@sss.gouv.qc.ca](mailto:brigitte-st-pierre.chum@sss.gouv.qc.ca), ou avec sa collaboratrice par courriel ou téléphone : [ghislaine.otis.chum@sss.gouv.qc.ca](mailto:ghislaine.otis.chum@sss.gouv.qc.ca) – 514 890-8000, poste 14485.***

*Vous souhaitant la meilleure des chances dans la poursuite de vos travaux, je vous prie d'accepter, Docteurs, mes salutations distinguées.*

*Brigitte St-Pierre, conseillère en éthique  
Présidente  
Comité d'éthique de la recherche du CHUM*

*BSTP/go*

*C.c. Bureau des contrats  
Centre de recherche  
Hôtel-Dieu du CHUM – Pavillon Masson*