

AVIS

Alburex^{MD} 25 - albumine humaine pour perfusion intraveineuse

Transmission au ministre : 12 mai 2017

Publication officielle : 11 juillet 2017

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

ALBUREX^{MD} 25 - ALBUMINE HUMAINE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE

Avis d'évaluation publié le 11 juillet 2017

SOMMAIRE

Les solutions d'albumines sont utilisées pour traiter les patients gravement malades depuis les années 1940. Les bénéfices cliniques associés à ces solutions demeurent néanmoins controversés, notamment en raison d'une revue systématique du Cochrane Injuries Group Albumin Reviews publiée en 1998 qui a rapporté une mortalité accrue chez les patients gravement malades ayant reçu une solution d'albumine. Dans le présent avis, l'utilisation de solution d'albumine est abordée dans le contexte clinique des patients gravement malades atteints d'hypovolémie, de brûlures, d'hypoalbuminémie, de septicémie sévère ainsi que des patients sous hémodialyse atteints d'hypotension ou présentant une atteinte pulmonaire aigüe.

Selon des lignes directrices publiées par des organisations internationales sur la prise en charge des maladies hépatiques, l'administration d'une solution d'albumine est généralement recommandée dans le traitement des ascites de grade 3, de la péritonite bactérienne spontanée et du syndrome hépatorénal de type 1.

Alburex^{MD} 25 est une solution aqueuse stérile d'albumine humaine fabriquée à partir d'importants pools de plasma sanguins humains. Selon la monographie de produit, Alburex^{MD} 25 permet la restauration et le maintien du volume sanguin circulant basés sur les propriétés colloïdo-osmotiques et oncotiques de l'albumine. Toutefois, aucune étude clinique prospective évaluant l'efficacité et l'innocuité d'Alburex^{MD} 25 n'a été repérée lors de la recherche documentaire. Selon la monographie de produit, l'incidence d'effets indésirables reliés à Alburex^{MD} 25 est faible. De légères réactions, telles que des bouffées vasomotrices, de l'urticaire, de la fièvre et des nausées, surviennent dans de rares cas. Des cas d'anaphylaxie et de réactions d'hypersensibilité ont été rapportés. Dans de très rares cas, des réactions allergiques sévères, telles le choc anaphylactique, ont été observées.

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Alburex^{MD} 25

Nom du demandeur/fabricant : CSL Behring Canada Inc./CSL Behring AG et CSL Behring L.L.C

Dénomination commune; forme et teneur : Albumine humaine; Solution pour perfusion à 25 %

Date initiale d'approbation de Santé Canada : 23 décembre 2005

Identification numérique de drogue pour un produit biologique (DIN-PB) : 02274663

Date de commercialisation du produit au Canada : Octobre 2007

Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information déposée par le fabricant ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les indications approuvées par Santé Canada et les données disponibles au moment de l'évaluation réalisée par l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS).

2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

2.1 Composition du produit

Alburex^{MD} 25 est une solution aqueuse stérile d'albumine humaine. Elle est hyperoncotique par rapport au plasma humain normal et contient 25 grammes de protéines par 100 ml, dont au moins 96 % sont de l'albumine humaine. La valeur du pH de la solution est de 6,4 à 7,4.

Alburex^{MD} 25 contient du N-acétyltryptophanate de sodium et du caprylate de sodium à titre de stabilisants ainsi que du chlorure de sodium comme agent de tonicité. De plus, la solution peut contenir de l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium comme agent tampon. Sa teneur approximative, par litre, en électrolytes les plus importants est de 0,14 M pour le sodium et pas plus de 0,002 M pour le potassium. La teneur en aluminium d'Alburex^{MD} est inférieure à 200 µg/l, ce qui est conforme aux spécifications en vigueur de la Pharmacopée européenne (Ph. Eur.).

La solution d'Alburex^{MD} 25 est claire, légèrement visqueuse, presque incolore, jaune, ambrée ou verte, stérile et apyrogène. Le produit contient des agrégats ($\leq 10,0$ %) et des quantités infimes d'immunoglobulines.

Alburex^{MD} 25 est offert sous forme d'une solution pour perfusion à 25 % (250 g/l) dans des flacons (verre de type II, [Ph. Eur.]) de 50 ml et de 100 ml [CSL Behring Canada, 2016].

2.2 Origine du produit

Alburex^{MD} 25 est fabriqué à partir d'importants pools de plasma sanguins humains par fractionnement contrôlé à basse température selon le procédé de Cohn, modifié par Kistler Nitschmann.

Alburex^{MD} 25 est préparé conformément aux exigences de la Food and Drug Administration et en conformité avec les normes de la Pharmacopée des États-Unis (USP) [CSL Behring Canada, 2016].

3 INDICATION

3.1 Indication

La restauration et le maintien du volume sanguin circulant basés sur les propriétés colloïdo-osmotiques et oncotiques de l'albumine. La décision d'utiliser des solutions d'albumine plutôt que des solutions de cristalloïdes ou de colloïdes artificiels doit être prise en fonction de la pratique médicale actuelle [CSL Behring Canada, 2016].

3.1.1 Populations particulières

Pédiatrie

Aucune étude clinique sur Alburex^{MD} n'a été menée auprès de patients pédiatriques. L'innocuité et l'efficacité chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies. Cependant, selon la monographie, la vaste expérience clinique acquise auprès des patients suggère que les enfants réagissent à l'administration d'Alburex^{MD} de la même manière que les adultes [CSL Behring Canada, 2016].

Femmes enceintes

L'innocuité d'Alburex^{MD} chez la femme enceinte n'a pas été établie par des essais cliniques contrôlés. Il doit être administré avec prudence chez la femme enceinte. Cependant, selon la monographie, l'expérience clinique avec l'albumine humaine suggère qu'aucun effet nocif sur le déroulement de la grossesse ou sur le fœtus et le nouveau-né n'est attendu [CSL Behring Canada, 2016].

Femmes qui allaitent

Il n'a pas été établi si Alburex^{MD} est excrété dans le lait maternel. Il doit être administré avec prudence chez les femmes qui allaitent. Cependant, comme l'albumine humaine est un constituant normal du sang humain, selon la monographie, le traitement avec Alburex^{MD} de la mère qui allaite ne devrait pas présenter un risque pour le nouveau-né et le nourrisson allaité [CSL Behring Canada, 2016].

3.2 Contre-indications et mises en garde

3.2.1 Contre-indications

Alburex^{MD} 25 est contre-indiqué chez les patients :

- qui présentent une hypersensibilité à l'albumine humaine ou à l'un des ingrédients entrant dans la composition du médicament ou des composants du contenant;
- souffrant d'une anémie grave ou d'une défaillance cardiaque [CSL Behring Canada, 2016].

3.2.2 Mises en garde

Alburex^{MD} 25 doit être utilisé avec précaution dans les situations où une hypervolémie ou une hémodilution pourraient présenter un risque particulier pour un patient notamment atteint d'insuffisance cardiaque décompensée, d'hypertension, de varices œsophagiennes, d'œdème pulmonaire, de diathèse hémorragique, d'anémie grave, d'anurie rénale ou d'anurie post-rénale.

Alburex^{MD} contient environ 3,2 mg de sodium par millilitre de solution (0,14 M). Ceci devrait être pris en compte chez les patients suivant un régime contrôlé en sodium.

Malgré les mesures prises afin de prévenir les infections, le risque de contracter des maladies infectieuses, telles le parvovirus B19 pouvant affecter les femmes enceintes ou les personnes immunodéprimées, ne peut être entièrement éliminé lorsque des produits fabriqués à partir de sang ou de plasma humain sont administrés. Ce risque s'applique également aux agents pathogènes inconnus [CSL Behring Canada, 2016].

Hématologique

Avec l'utilisation de volumes importants d'albumine, les paramètres de coagulation et de l'hématocrite doivent être contrôlés. Des précautions pour garantir une substitution adéquate des autres constituants sanguins (facteurs de coagulation, électrolytes, plaquettes et érythrocytes) doivent être prises [CSL Behring Canada, 2016].

Cardiovasculaire

L'effet colloïdo-osmotique des solutions d'albumine humaine à 250 g/l est environ quatre fois celui du plasma sanguin. Par conséquent, des précautions pour assurer une hydratation adéquate du patient doivent être prises lors de l'administration d'Alburex^{MD}. Les patients doivent être surveillés pour éviter une surcharge circulatoire et une hyperhydratation. Une

hypervolémie peut se produire si la posologie et le débit de perfusion ne sont pas adaptés à l'état circulatoire du patient.

Alburex^{MD} doit être administré avec précaution aux patients atteints d'une capacité cardiaque réduite. La perfusion doit être interrompue dès l'apparition des premiers signes cliniques de surcharge cardiovasculaire (céphalées, dyspnée, turgescence des veines jugulaires) ou d'une augmentation de la pression sanguine, d'une élévation de la pression veineuse ou d'un œdème pulmonaire [CSL Behring Canada, 2016].

Fonction sexuelle/reproduction

Il n'a pas été établi si Alburex^{MD} peut affecter la capacité de reproduction. Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été menée avec Alburex^{MD}. Toutefois, l'albumine humaine est un constituant normal du sang humain et, selon la monographie, des effets nocifs sur la fertilité ne sont pas attendus [CSL Behring Canada, 2016].

3.3 Portrait clinique

L'albumine représente plus de 50 % des protéines plasmatiques et est principalement synthétisée par les polysomes hépatiques. Une quantité relativement faible de l'albumine est conservée dans le foie, près du tiers se situe dans le plasma et le reste se localise dans les tissus, tels les muscles et la peau. L'hyperalbuminémie plasmatique est rare, tandis que l'hypoalbuminémie est une caractéristique de plusieurs conditions pathologiques, telles les maladies du foie, les cancers et la septicémie. La formation d'ascites est une complication fréquente de la cirrhose et contribue à l'hypoalbuminémie vasculaire [Quinlan *et al.*, 2005]. Par ailleurs, un faible niveau d'albumine est généralement associé à des résultats cliniques défavorables et une mortalité accrue [Vincent *et al.*, 2003; Goldwasser et Feldman, 1997].

L'administration de solutions d'albumine est utilisée depuis plusieurs années pour traiter le collapsus vasculaire chez les patients gravement malades : comme solution iso-oncotique (4 % à 5 %) pour l'expansion du volume intravasculaire ou comme solution hyperoncotique (20 % à 25 %) pour la maintenance de la balance liquidienne entre les compartiments et la restauration de la pression colloïdo-osmotique [Quinlan *et al.*, 2005]. Les principales limites associées à l'administration de solutions d'albumine humaine comprennent le coût, le risque potentiel de transmission d'agents pathogènes, la fonction anticoagulante et l'effet allergène [Vincent *et al.*, 2014].

3.4 Avis des agences réglementaires

Alburex^{MD} 25 a été approuvé par Santé Canada en 2005. Ce produit, commercialisé sous le nom d'AlbuRx^{MD} 25 aux États-Unis, a également été initialement approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) en 1976, puis mis à jour en 1986¹. Il est également enregistré dans 24 pays membres de l'Union européenne et est commercialisé au Danemark et en Italie. Les indications approuvées en Europe sont similaires à celles approuvées par Santé Canada, tandis que des indications supplémentaires ont été approuvées par la FDA. Selon la notice américaine, l'administration d'AlbuRx^{MD} 25 est généralement appropriée dans le traitement de choc et de brûlures et pourrait être appropriée dans le traitement du syndrome de détresse respiratoire chez l'adulte, d'hypoprotéinémie préopératoire et postopératoire, d'insuffisance hépatique aigüe, de néphrite aigüe, d'ascites et de maladie hémolytique du nouveau-né; comme solution de resuspension pour les concentrés de globules rouges; lors de dialyse rénale, de l'utilisation de la circulation extracorporelle et

¹ Information transmise par Catherine Beauregard (CSL Behring Canada) par courriel le 20 décembre 2016.

d'accumulation de liquide dans le troisième espace d'origine infectieuse.²

3.5 Orientations d'autres organisations

L'administration de solutions d'albumine humaine demeure controversée pour certaines indications. Plusieurs organisations et groupes d'experts ont élaboré des recommandations afin d'encadrer l'utilisation clinique des solutions d'albumine.

Évaluation de l'utilisation de l'albumine pour l'expansion plasmatique par l'ACMTS

L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) a publié une revue des évidences de l'efficacité clinique et du coût-efficacité ainsi que des lignes directrices sur l'utilisation de l'albumine comparativement aux agents synthétiques qui induisent l'expansion plasmatique chez les patients dont les paramètres hémodynamiques sont instables. Les évidences sur l'efficacité clinique de l'albumine et des agents synthétiques qui induisent l'expansion plasmatique étaient incohérentes à l'égard des paramètres hémodynamiques et biochimiques pour plusieurs indications. Selon les auteurs, il est donc difficile de conclure à leurs bénéfices cliniques. Pour ce qui est de la mortalité, l'effet de l'albumine n'était pas différent de celui des agents synthétiques qui induisent l'expansion plasmatique [ACMTS, 2010].

3.5.1 Recommandations d'organisations internationales pour la prise en charge de maladies hépatiques

Trois organisations internationales ont publié des lignes directrices concernant la prise en charge des maladies hépatiques. Certaines recommandations traitant de l'administration de solutions d'albumines sont similaires, tandis que certaines sont incohérentes. Malgré cela, les experts s'entendent pour recommander l'administration d'une solution d'albumine dans le traitement des ascites de grade 3, de la péritonite bactérienne spontanée et du syndrome hépatorénal de type 1 [Runyon, 2012; EASL, 2010; Moore et Aithal, 2006].

L'American Association for the Study of Liver Diseases

L'American Association for the Study of Liver Diseases a publié des recommandations sur la prise en charge des patients adultes atteints d'ascite cirrhotique. Les recommandations suivantes traitent notamment de l'administration de solution d'albumine (niveau d'évidence des recommandations adapté de l'American College of Cardiology et l'American Heart Association Practice Guidelines)³ :

- **Ascites** : l'administration d'une solution d'albumine pourrait ne pas être nécessaire pour une paracentèse unique de moins de 4 l à 5 l (I, C). L'administration de 6 g à 8 g d'albumine par litre de liquide prélevé semble améliorer la survie et est recommandée pour une paracentèse à grand volume (IIa, A).
- **Péritonite bactérienne spontanée** : les patients atteints d'ascites avec un compte de leucocytes polymorphonucléaires supérieur ou égal à 250 cellules/mm³ ($0,25 \times 10^9/l$) et une suspicion clinique de péritonite bactérienne spontanée, en plus d'avoir un niveau sérique de créatinine supérieur à 1 mg/dl, un taux sanguin d'azote uréique supérieur à 30 mg/dl ou de bilirubine totale supérieure à 4 mg/dl devraient

² Information tirée du site internet de CSL Behring consulté le 22 décembre 2016 à l'adresse suivante : <http://labeling.cslbehring.com/PI/US/AlbuRx25/EN/AlbuRx25-Prescribing-Information.pdf>

³ Classe I : Conditions pour lesquelles il y a une évidence et/ou un accord général qu'un traitement est bénéfique, utile et efficace; Classe IIa : la balance de l'évidence/opinion est en faveur de l'utilité/efficacité. Niveau A : Les données proviennent de plusieurs études randomisées et contrôlées ou méta-analyses; Niveau B : Les données proviennent d'une seule étude randomisée et contrôlée ou d'études non randomisées; Niveau C : Consensus d'opinion d'experts, études de cas ou norme de traitement [Runyon, 2012].

recevoir 1,5 g/kg d'albumine dans les 6 heures suivant la détection et 1,0 g/kg au jour 3 (IIa, B).

- **Syndrome hépatorénal de type 1** : l'administration d'une solution d'albumine, en association avec des médicaments vasoactifs, tels l'octréotide et la midodrine, devrait être considérée dans le traitement du syndrome hépatorénal de type 1 (IIa, B). L'administration de solution d'albumine, en association avec la norépinephrine, devrait être considérée dans le traitement du syndrome hépatorénal de type 1 chez les patients admis aux unités de soins intensifs (IIa, A) [Runyon, 2012].

L'European Association for the Study of the Liver

L'European Association for the Study of the Liver a également publié des lignes directrices sur la prise en charge des ascites, de la péritonite bactérienne spontanée et du syndrome hépatorénal secondaire à une cirrhose. Les recommandations suivantes traitent notamment de l'administration de solution d'albumine humaine (niveau d'évidence des recommandations adapté du système GRADE⁴) :

- **Ascites de grade 3⁵** : la paracentèse à grand volume est le traitement de première intention pour les patients atteints d'ascites volumineuses (A1). La paracentèse devrait être effectuée en association avec l'administration de 8 g d'albumine par litre de liquide prélevé pour prévenir une mauvaise fonction circulatoire après la paracentèse (A1). L'utilisation d'autres agents induisant l'expansion plasmatique n'est pas recommandée parce qu'ils sont moins efficaces pour prévenir la mauvaise fonction circulatoire suite à une paracentèse (A1). Le risque de mauvaise fonction circulatoire après la paracentèse de moins de 5 l est faible. Ces patients pourraient tout de même être traités avec de l'albumine en raison des préoccupations sur l'utilisation d'autres expanseurs plasmatiques (B1).
- **Ascites réfractaires** : le traitement de première intention des ascites réfractaires est la répétition de la paracentèse à grand volume en association avec la perfusion d'albumine (8 g/l d'ascite prélevée) (A1).
- **Péritonite bactérienne spontanée** : l'administration d'albumine (1,5 g/kg au diagnostic et 1 g/kg au jour 3) diminue les risques de syndrome hépatorénal de type I et améliore la survie (A1). L'utilité de l'albumine demeure incertaine chez les patients dont le niveau sérique de référence de bilirubine est inférieur à 68 µmol/l et celui de créatinine inférieur à 88 µmol/l (B2). Jusqu'à ce que plus d'information soit disponible, tous les patients atteints de péritonite bactérienne spontanée devraient être traités avec des antibiotiques à large spectre et de l'albumine intraveineuse (A2).
- **Hyponatrémie hypervolémique** : l'administration d'albumine pourrait être efficace, mais les données appuyant son utilisation sont présentement très limitées (B2).
- **Syndrome hépatorénal de type 1** : Le traitement de première intention de ce syndrome est la terlipressine, en association avec de l'albumine. Les alternatives possibles à la terlipressine incluent la norépinephrine ou la midodrine et

⁴ GRADE : Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. Qualité de l'évidence adaptée de GRADE : élevée (A), modérée (B) et faible ou très faible (C). Force de la preuve : forte (1) ou faible (2).

⁵ Grade 1 : Ascite légère, seulement détectable par une échographie abdominale; Grade 2 : Ascite modérée, distension symétrique de l'abdomen; Grade 3 : Ascite volumineuse, distension abdominale marquée [Moore et Aithal, 2006; Arroyo *et al.*, 1996].

l'octréotide, en association avec l'albumine, mais peu de données sont disponibles sur l'effet de ces alternatives chez les patients atteints de syndrome hépatorénal de type 1 (B1).

- **Syndrome hépatorénal de type 2** : La terlipressine en association avec l'albumine sont efficaces chez 60 % à 70 % des patients atteints de syndrome hépatorénal de type 2. Les données sont insuffisantes relativement à l'effet du traitement sur les paramètres cliniques (B1) [EASL, 2010].

Le British Society of Gastroenterology

Le British Society of Gastroenterology a aussi publié des lignes directrices de la prise en charge de patients atteints d'ascite cirrhotique. Les recommandations suivantes traitent notamment de l'administration de solution d'albumine humaine (niveau d'évidence des recommandations selon l'Oxford Centre for Evidence-based Medicine⁶) :

- **Ascites** : la paracentèse est le traitement de première ligne pour les patients atteints d'ascites volumineuses ou réfractaires (1a, A). La paracentèse inférieure à 5 l d'ascites sans complication devrait être suivie d'une expansion plasmatique à l'aide d'un agent synthétique (150 ml à 200 ml de gélofusine ou d'haemaccel) et ne requiert pas l'utilisation d'albumine (2b, B). La paracentèse à grand volume devrait être réalisée en une seule session avec un expanseur plasmatique administré après sa complétion, préférablement par perfusion de 8 g d'albumine par litre de liquide prélevé (1b, A).
- **Péritonite bactérienne spontanée** : Les patients atteints de péritonite bactérienne spontanée et présentant des signes d'altération rénale devrait recevoir une dose de 1,5 g/kg d'albumine dans les premières six heures, suivie d'une dose de 1 g/kg au jour 3 (2b, B) [Moore et Aithal, 2006].

3.5.2 Recommandations d'organisations internationales pour la prise en charge de la septicémie sévère et du choc septique

La campagne Surviving Sepsis

Cette campagne est une initiative de l'European Society of Intensive Care Medicine et du Society of Critical Care Medicine à laquelle ont participé 68 experts représentant 30 organisations internationales, dont la Société canadienne de soins intensifs. Des lignes directrices ont été élaborées pour la prise en charge des patients atteints de septicémie sévère et de choc septique. Les recommandations suivantes traitent notamment de l'administration de solution d'albumine humaine (niveau d'évidence des recommandations selon GRADE⁷) :

- **Réanimation liquidienne chez l'adulte** : les cristalloïdes sont le premier choix pour la réanimation liquidienne de patients atteints de septicémie sévère et de choc septique (1B). L'administration d'albumine pourrait être utilisée lorsqu'une quantité substantielle de cristalloïdes est nécessaire pour la réanimation liquidienne de patients atteints de septicémie sévère et de choc septique (2C).
- **Réanimation liquidienne chez l'enfant** : dans les pays industrialisés avec l'accès aux

⁶ Niveau : 1a : Revue systématique (homogène) d'études contrôlées et randomisées (ECR); 1b : ECR individuelle (avec un petit intervalle de confiance); 2b : Étude de cohorte individuelle (inclut les ECR de faible qualité, < 80 % de suivi). Recommandation : A : Études de niveau 1; B : Études de niveau 2 ou 3 ou extrapolations des études de niveau 1 [Moore et Aithal, 2006].

⁷ Qualité de l'évidence : Élevée (A) à très faible (D); Force de la recommandation : Forte (1) ou faible (2) [Dellinger *et al.*, 2013].

inotropes et à la ventilation mécanique, la réanimation liquidienne initiale d'un choc hypovolémique débute avec la perfusion de cristalloïdes isotoniques ou d'albumine avec un bolus allant jusqu'à 20 ml/kg de cristalloïdes (ou équivalent en albumine) durant 5 à 10 minutes, pour renverser l'hypotension, augmenter la diurèse, et normaliser le remplissage capillaire, le pouls périphérique et le niveau de conscience sans induire d'hépatomégalie ou de râle. Au lieu d'une réanimation liquidienne, un support inotropique devrait être mis en place si une hépatomégalie ou un râle se développe. La transfusion sanguine est considérée supérieure aux bolus de cristalloïdes ou d'albumine chez les enfants atteints d'anémie hémolytique sévère (malaria sévère ou crises de drépanocytose) qui ne sont pas hypotensifs (2C) [Dellinger *et al.*, 2013].

Le National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Le National Institute for Health and Care Excellence a publié des lignes directrices cliniques sur la thérapie liquidienne par voie intraveineuse à l'hôpital chez l'adulte [2013] et l'enfant [2015]. Les recommandations suivantes traitent notamment de l'administration de solution d'albumine humaine :

- **Réanimation liquidienne chez l'adulte** : une solution d'albumine 4 % à 5 % pourrait être considérée pour la réanimation liquidienne seulement chez les patients atteints de septicémie sévère [NICE, 2013].
- **Réanimation liquidienne chez l'enfant** : le groupe qui a développé les lignes directrices n'a pas trouvé que des évidences cohérentes appuyaient l'utilisation d'albumine dans la pratique clinique et a souligné le caractère indirect de la population des études retenues comparativement à celle définie par les critères d'inclusion [NICE, 2015].

3.5.3 Recommandations canadiennes

Réseau régional ontarien de coordination du sang

Un groupe d'experts médicaux ontariens et le Réseau régional ontarien de coordination du sang ont élaboré des recommandations concernant l'administration de solutions d'albumine 5 % et 25 %. Selon ces experts, ces solutions devraient être utilisées avec précautions en raison d'un risque infectieux potentiel et de leur coût élevé comparativement aux cristalloïdes. La portée d'utilisation des solutions est très différente et ces dernières ne sont pas interchangeables. Les principales indications pour lesquelles une solution d'albumine 25 % pourrait être utilisée sont présentées dans le tableau 1. Toutefois, les auteurs de ces recommandations ont précisé que l'albumine n'est pas la seule option thérapeutique à considérer pour plusieurs de ces indications [RROCS, 2012].

Tableau 1 Recommandations pour l'utilisation de solutions d'albumine 25 % élaborées par le Réseau régional ontarien de coordination du sang

INDICATIONS	RECOMMANDATIONS	
	PATIENT	DOSE
MALADIE DU FOIE		
Syndrome hépatorénal de type 1 (apparition soudaine)	Candidat à une transplantation hépatique, en association avec des médicaments vasoactifs (considérer la terlipressine)	Jour 1 : 1 g/kg Jours 2 à 14 : 100 ml/jour à 200 ml/jour
Péritonite bactérienne spontanée	Tous les patients, en association avec des antibiotiques	Jour 1 : 1,5g/kg Jour 3 : 1g/kg
Paracentèse	Ponction > 5 l uniquement (considérer la midodrine par voie orale ou la terlipressine)	6 à 8 g d'albumine par litre de ponction
Post-transplantation hépatique	Respecter les recommandations pour le syndrome hépatorénal et la paracentèse	
NÉPHROPATHIE		
Hypotension artérielle associée à la dialyse	D'autres options sont également disponibles : infusions de saline, ajustement des antihypertenseurs, midodrine, caféine, prolongation de la durée de la dialyse.	100 ml à chaque séance de dialyse
MATERNITÉ ET OBSTÉTRIQUE		
Traitement du syndrome d'hyperstimulation ovarienne	Possibilité. Considérer également les produits d'amidon.	50 g par 1 000 ml de ponction d'ascites
PNEUMOPATHIE		
Atteinte pulmonaire aigüe	Utiliser avec du Lasix (furosémide).	25 g pendant 30 min; Répéter toutes les 8 h pendant 3 jours
PÉDIATRIE		
Malades chroniques de l'unité de soins intensifs atteints d'hypoalbuminémie et d'œdème	À considérer.	3 ml/kg à 4 ml/kg une à deux fois par jour

Source : Adapté de [RROCS, 2012].

Le Provincial Blood Coordinating Office de la Colombie-Britannique

Le Provincial Blood Coordinating Office du ministère de la santé de la Colombie-Britannique, un groupe de médecins de soins aigus et des membres du groupe aviseur de médecine transfusionnelle provinciale ont élaboré des lignes directrices sur l'utilisation de l'albumine chez l'adulte en Colombie-Britannique. Selon ces experts, des risques plus importants sont associés à l'administration de solution d'albumine 25 % que d'albumine 5 % et l'utilisation de cette dernière devrait être privilégiée, à l'exception de circonstances spécifiques pour lesquelles une surcharge volémique vasculaire doit être évitée. L'administration de solution d'albumine pourrait être utilisée pour l'expansion volémique après une chirurgie cardiaque, une résection hépatique, un syndrome néphrotique, la paracentèse et les ascites, la plasmaphérèse et les brûlures [BCPBCO, 2007].

3.5.4 L'utilisation inappropriée de solutions d'albumine humaine

L'Executive Committee of the German Medical Association

En plus de faire certaines recommandations à l'égard de l'utilisation de l'albumine humaine, le comité exécutif de l'association médicale d'Allemagne a notamment recommandé de **ne pas administrer** de solution d'albumine dans les situations cliniques suivantes (niveau de preuve de la recommandation selon l'American College of Chest Physicians)⁸ :

- comme substitut pour l'hypovolémie ou pour augmenter la stabilité hémodynamique de patients adultes en phase peropératoire, à moins d'avoir épuisé les options alternatives (1B);
- comme substitut pour l'hypovolémie ou pour stabiliser les paramètres hémodynamiques de patients adultes admis aux soins intensifs qui ne sont pas atteints de septicémie, à moins d'avoir épuisé les options alternatives (1A);
- pour augmenter la stabilité hémodynamique dans les premières 24 heures après des brûlures (1A);
- pour augmenter la stabilité hémodynamique des patients atteints de lésions traumatiques (1B);
- pour le remplacement liquidien dans le contexte d'un accouchement par césarienne (2C) ou pour prévenir l'hypotension lors d'une anesthésie spinale dans le contexte d'un accouchement par césarienne (2B).

Par ailleurs, les solutions d'albumines ne devraient pas être utilisées pour compenser une hypoalbuminémie chez des patients admis aux soins intensifs sans autre indication (1B), pour le traitement de la malnutrition, des entéropathies ou du syndrome de malabsorption (1B) ainsi que pour le traitement du syndrome néphrotique (1C+) [GMA, 2016].

⁸ Niveau de la recommandation : 1 : Les experts sont convaincus que les bénéfices pour les patients sont supérieurs aux risques potentiels, basés sur les données actuellement disponibles; 2 : Aucune donnée convaincante existe sur les risques et les bénéfices. Niveau de la preuve : A : Les évidences proviennent de grandes études prospectives et randomisées. B : Les données proviennent de plusieurs études prospectives avec des résultats contradictoires et des limites méthodologiques; C : Les évidences proviennent de rapports de cas et d'études non-randomisées; C+ : Les conclusions des rapports de cas et d'études non-randomisées sont ambiguës et confirmées par plusieurs évaluations.

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

Les étapes de fabrication d'Alburex^{MD} contribuant à la sécurité virale sont les isolations des filtrats A, IV et D ainsi que la pasteurisation. Les études d'inactivation virale liées à ces étapes ont fait état d'un facteur de réduction significatif quant à la présence d'une charge virale potentielle (tableau 2). Selon la monographie, le risque théorique de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob atypique est considéré extrêmement faible [CSL Behring Canada, 2016].

Tableau 2 Réduction de la charge virale lors du processus d'inactivation des pathogènes dans la fabrication d'Alburex^{MD} 25

[illegible]

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

Alburex^{MD} 25 peut être entreposé dans le réfrigérateur ou à la température ambiante (2°C à 30°C) pour une période de conservation de 3 ans [CSL Behring Canada, 2016].

5.2 Enjeu d'entreposage

Alburex^{MD} 25 ne contient aucun agent de conservation et ne doit pas être congelé. Le contenant doit être protégé de la lumière [CSL Behring Canada, 2016].

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

Alburex^{MD} 25 est une solution prête à l'emploi qui doit seulement être administrée par voie intraveineuse, soit directement ou diluée dans une solution isotonique (p. ex. glucose à 5 % ou chlorure de sodium à 0,9 %).

La concentration de la préparation d'albumine, la posologie et le débit de perfusion doivent être adaptés aux besoins de chaque patient. Lorsqu'il n'est pas dilué, le débit de perfusion ne devrait normalement pas dépasser 1 ml/min à 2 ml/min pour Alburex^{MD} 25 [CSL Behring Canada, 2016].

État de choc

Selon la monographie, pour le traitement de l'état de choc, la quantité d'albumine et la durée du traitement doivent être établies en fonction de la réponse du patient, telle que déterminée par la pression artérielle, la congestion pulmonaire et l'hématocrite. Lorsque la réponse au médicament est jugée inadéquate, une seconde dose peut être administrée de 15 à 30 minutes après la perfusion initiale. Si la perte protéique se poursuit, des concentrés de globules rouges pourraient être administrés.

Afin d'éviter toute complication liée à une hypervolémie potentielle, la dose doit être adaptée au poids du patient, à la gravité de l'affection traitée et à la persistance des pertes liquidiennes et protéiques déterminées à l'aide du suivi des paramètres hémodynamiques, du volume circulant et des concentrations plasmatiques de protéines [CSL Behring Canada, 2016].

Brûlures

Selon la monographie, aucun régime thérapeutique optimal n'a été établi pour le traitement des brûlures à l'aide de l'albumine, des cristalloïdes ou des électrolytes et l'eau. Le traitement suggéré au cours des 24 premières heures comprend l'administration d'importants volumes de cristalloïdes afin de maintenir un volume plasmatique adéquat. Après les 24 premières heures, on peut augmenter le volume d'albumine par rapport à celui de la solution de cristalloïdes pour atteindre et maintenir des concentrations plasmatiques d'albumine d'environ 2,5 g/100 ml, ou un taux de protéines sériques totales d'environ 5,2 g/100 ml. La durée du traitement dépend des pertes protéiques au niveau de l'excrétion rénale, des régions brûlées et de la diminution de la synthèse de l'albumine [CSL Behring Canada, 2016].

Hypoprotéïnémie

Selon la monographie, pour le traitement de l'hypoprotéïnémie, la perfusion d'une dose de 200 ml à 300 ml de 250 g/l d'albumine peut être nécessaire pour réduire l'œdème et rétablir le taux normal de protéines sériques. Étant donné que la volémie est généralement à peu près normale chez ces patients, le débit de perfusion des doses de plus de 100 ml de 250 g/l d'albumine ne doit pas dépasser 100 ml en 30 à 45 minutes afin de prévenir l'apparition d'un trouble circulatoire. Si un débit d'administration plus lent est souhaité, le produit peut être dilué [CSL Behring Canada, 2016].

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

Enjeux liés à la reconstitution

La solution d'Alburex^{MD} doit être claire ou légèrement opalescente. Les solutions présentant un aspect non homogène ou contenant un dépôt ne doivent pas être utilisées [CSL Behring Canada, 2016].

Enjeux d'administration

Lorsque des volumes importants sont administrés, le produit doit être porté à la température ambiante avant son utilisation.

Les solutions contenant des protéines comme Alburex^{MD} ne doivent pas être diluées avec des solutions hypotoniques, telles que de l'eau stérile pour préparations injectables, car cela risque d'entraîner une hémolyse grave et une défaillance rénale aiguë.

Les solutions d'albumine humaine à 250 g/l sont relativement faibles en électrolytes comparativement aux solutions d'albumine humaine à 50 g/l. Lorsqu'on administre une solution d'albumine, le bilan électrolytique du patient doit être surveillé et des mesures doivent être prises pour restaurer ou maintenir l'équilibre électrolytique.

Les paramètres hémodynamiques doivent être contrôlés régulièrement lors de l'administration d'albumine humaine, dont la pression artérielle et le pouls, la pression veineuse centrale, la pression capillaire pulmonaire, la diurèse, les électrolytes ainsi que l'hématocrite et l'hémoglobine [CSL Behring Canada, 2016].

7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

7.1 Mode d'action

L'albumine est principalement synthétisée par le foie et représente plus de 50 % des protéines plasmatiques. Les propriétés physiologiques de l'albumine comprennent notamment le maintien de la pression osmotique colloïdale et le transport de composés endogènes et exogènes, tels les acides gras, les ions métalliques, les produits médicaux et les métabolites, jouant ainsi un rôle dans le transport et l'efficacité des produits médicaux, la détoxification et la protection antioxydante [Quinlan *et al.*, 2005].

7.2 Pharmacocinétique

Selon un guide sur les caractéristiques essentielles des solutions d'albumine humaine publié par l'EMA [EMA, 2012], la réserve d'albumine totale échangeable est habituellement de 4 g/kg à 5 g/kg de poids corporel, dont 40 % à 45 % est situé dans le milieu intravasculaire et 55 % à 60 % dans le milieu extravasculaire. Une augmentation de la perméabilité capillaire modifiera la cinétique de l'albumine et une distribution anormale pourrait survenir lors de certaines conditions, telles des brûlures sévères ou un choc septique.

La demi-vie moyenne de l'albumine est d'environ 19 jours. L'équilibre entre la synthèse de l'albumine par les polysomes hépatiques et sa dégradation principalement effectuée par les protéases lysosomales est généralement assuré par une régulation rétroactive [EMA, 2012; Quinlan *et al.*, 2005].

Moins de 10 % de l'albumine perfusée chez des sujets sains quitte le milieu intravasculaire dans les deux heures suivant la perfusion. L'effet sur le volume plasmatique varie considérablement : l'augmentation du volume plasmatique peut durer plusieurs heures chez certains patients, tandis qu'une quantité importante d'albumine peut quitter l'espace vasculaire à un rythme imprévisible chez des sujets gravement malades [EMA, 2012].

Selon la monographie, lors d'une perfusion par voie intraveineuse, 50 ml d'albumine 25 % attire environ 175 ml de liquide supplémentaire dans la circulation en 15 minutes, sauf si le patient souffre d'une déshydratation importante. Le supplément de liquide réduit l'hémoconcentration et la viscosité du sang. Le degré d'expansion volémique dépend du volume sanguin initial. L'hémodilution causée par l'administration d'albumine se poursuit pendant plusieurs heures chez les individus dont le volume sanguin est diminué, tandis que cette situation ne dure que quelques heures chez les individus dont le volume sanguin est normal [CSL Behring Canada, 2016].

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

8.1 Efficacité et innocuité d'Alburex^{MD} 25

Aucune étude clinique prospective évaluant l'efficacité et l'innocuité d'Alburex^{MD} 25 n'a été repérée lors de la recherche documentaire.

Effets indésirables répertoriés lors de la surveillance après la commercialisation

Selon la monographie, l'incidence d'effets indésirables reliés à Alburex^{MD} 25 est faible. De légères réactions, telles que des bouffées vasomotrices, de l'urticaire, de la fièvre et des nausées, surviennent dans de rares cas. Ces réactions disparaissent normalement rapidement lors du ralentissement du débit de la perfusion ou de son arrêt. Des cas d'anaphylaxie, qui peuvent être graves, et de réactions d'hypersensibilité (urticaire, éruptions cutanées, prurit, œdème, érythème, hypotension, bronchospasmes) ont été rapportés. Dans de très rares cas, il est possible d'observer des réactions allergiques sévères, tel le choc anaphylactique. Dans de tels cas, la perfusion devrait être immédiatement interrompue et un traitement approprié devrait être institué [CSL Behring Canada, 2016].

Interactions médicamenteuses

Aucune interaction médicamenteuse spécifique reliée à Alburex^{MD} 25 n'est connue à ce jour. Cependant, les effets des produits médicaux qui ont de fortes propriétés de liaison à l'albumine peuvent être affectés par un changement du taux d'albumine circulant [CSL Behring Canada, 2016].

Incompatibilités

Alburex^{MD} 25 ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, y compris le sang total et les concentrés de globules rouges [CSL Behring Canada, 2016].

Innocuité virale

Selon la monographie, aucun cas d'infection virale directement relié à l'albumine fabriquée en conformité avec les spécifications de la pharmacopée européenne ou des États-Unis (USP) par des procédés reconnus mis en place par CSL Behring n'a été recensé [CSL Behring Canada, 2016].

8.2 Efficacité et innocuité des solutions d'albumine humaine

Les solutions d'albumines sont utilisées pour traiter les patients gravement malades depuis les années 1940. Le bénéfice clinique d'utiliser ces solutions chez certains de ces patients demeure néanmoins grandement controversé [Vincent *et al.*, 2014], notamment en raison d'une revue systématique du Cochrane Injuries Group Albumin Reviews publiée en 1998 qui a rapporté une mortalité accrue chez les patients gravement malades ayant reçu une solution d'albumine [Cochrane Injuries Group, 1998].

Dans la présente section, l'utilisation de solution d'albumine sera abordée dans le contexte clinique des patients gravement malades atteints d'hypovolémie, de brûlures, d'hypoalbuminémie, de septicémie sévère ainsi que des patients sous hémodialyse atteints d'hypotension ou présentant une atteinte pulmonaire aigüe. Précisons que l'efficacité et l'innocuité des solutions d'albumine 25 % dans le traitement des maladies hépatiques ne seront pas abordées puisque plusieurs organisations internationales ont publié des lignes directrices sur la prise en charge des ascites, de la péritonite bactérienne spontanée et du syndrome hépatorénal (voir la section 3.5.1).

8.2.1 L'administration de solution d'albumine chez les patients gravement malades avec une hypovolémie, des brûlures ou une hypoalbuminémie

La revue systématique du Cochrane Injuries Group Albumin Reviews publiée en 1998 visait à évaluer les effets de l'administration d'albumine humaine chez des patients gravement malades ayant une hypovolémie causée par une blessure ou une chirurgie, des brûlures ou une hypoalbuminémie. Trente études randomisées et contrôlées menées auprès de 1 419 patients ont été considérées dans la méta-analyse de la mortalité, toutes causes confondues. Le risque relatif de mortalité après l'administration de solution d'albumine était de 1,46 (intervalle de confiance à 95 % [IC95%] : 0,97 à 2,22) pour les patients avec hypovolémie, de 2,40 (IC95 % : 1,11 à 5,19) pour les patients avec brûlures et de 1,69 (IC95 % : 1,07 à 2,67) pour les patients avec hypoalbuminémie. Le risque global était de 1,68 (IC95 % : 1,26 à 2,23). Les auteurs ont conclu que ces résultats devaient être interprétés avec précaution en raison des petites tailles d'échantillons et du faible nombre de décès survenus dans les études retenues. Ils ont tout de même souligné que l'utilisation d'albumine humaine ne devrait pas être faite à l'extérieur du contexte d'études randomisées et contrôlées [Cochrane Injuries Group, 1998].

Différents résultats ont été obtenus par Wilkes et Navickis [2001] qui ont également réalisé une méta-analyse du risque relatif de décès associé à l'administration d'albumine humaine chez une plus grande population de patients. En fait, la sélection des études n'a pas été restreinte selon l'indication clinique de l'albumine. Cinquante-cinq études randomisées et contrôlées menées auprès de 3 504 nouveau-nés à haut risque et patients ayant notamment subi une chirurgie, un traumatisme, des brûlures, une hypoalbuminémie, une ascite ou autres ont été retenues dans cette méta-analyse. Le risque relatif global de mortalité était de 1,11 (IC95 % : 0,95 à 1,28). Les auteurs ont conclu que leurs résultats allaient modérer les préoccupations d'innocuité de l'albumine. Néanmoins, ils ont précisé que des études randomisées, contrôlées, à double insu et de puissance adéquate seraient nécessaires pour éclaircir les doutes concernant l'efficacité de l'albumine dans certaines situations cliniques et populations de patients [Wilkes et Navickis, 2001].

Afin de résoudre cette incohérence, une première grande étude randomisée, contrôlée, multicentrique et à double insu a été réalisée pour comparer l'effet de la réanimation liquidienne avec une solution d'albumine 4 % comparativement à une solution saline 0,9 %. L'étude SAFE⁹ a été réalisée dans 16 hôpitaux académiques tertiaires en Australie et en Nouvelle-Zélande. Les patients admis aux soins intensifs de l'un de ces hôpitaux étaient admissibles s'ils étaient âgés de 18 ans et plus et nécessitaient l'administration de fluide pour maintenir ou augmenter leur volume intravasculaire. Toutefois, les patients admis aux soins intensifs après une chirurgie cardiaque, après une transplantation hépatique ou pour le traitement de brûlures étaient exclus. Parmi les 6 997 patients randomisés, 3 497 patients ont été assignés à recevoir une solution d'albumine 4 % (Albumex^{MD}, CSL Behring) et 3 500 patients ont été assignés à recevoir une solution normale saline. Le paramètre d'efficacité primaire était la mortalité (toutes causes confondues) dans les 28 jours suivant la randomisation. Le risque relatif de mortalité chez les patients ayant reçu la solution d'albumine comparativement à ceux ayant reçu la solution saline était de 0,99 (IC95 % : 0,91 à 1,09; $p = 0,87$). Par ailleurs, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes pour la proportion de patients avec un syndrome de défaillance multiviscérale, la durée moyenne du séjour à l'unité de soins intensifs et à l'hôpital ainsi que le nombre de

⁹ The Saline versus Albumin Fluid Evaluation (SAFE) study.

jours de ventilation mécanique et de thérapie de remplacement rénal [Finfer *et al.*, 2004]. La concentration d'albumine sérique de référence (≤ 25 g/l ou > 25 g/l) n'a pas influencé ces paramètres [Finfer *et al.*, 2006]. Les auteurs ont conclu que l'albumine humaine 4 % et la solution saline 0,9 % sont des traitements équivalents pour la réanimation liquidienne chez une population hétérogène de patients admis aux unités de soins intensifs [Finfer *et al.*, 2004].

Or, des analyses de sous-groupes de l'étude SAFE ont d'une part révélé que le risque relatif de mortalité chez les patients atteints d'un traumatisme était plus élevé s'ils avaient reçu une solution d'albumine comparativement à une solution saline (1,36 contre 0,96; $p = 0,04$). D'autre part, la comparaison du risque relatif de mortalité des patients atteints de septicémie sévère avec celui des patients sans septicémie sévère a démontré une tendance favorisant le groupe albumine. Selon les auteurs, ces résultats doivent être interprétés avec précautions puisque ces analyses de sous-groupes n'avaient pas la puissance nécessaire pour détecter une différence [Finfer *et al.*, 2004]. Néanmoins, la signification potentielle des résultats obtenus chez les patients atteints d'un traumatisme a mené les investigateurs à réaliser une étude de suivi *post hoc*, dans le but de comparer la mortalité et les fonctions neurologiques 24 mois après la randomisation des patients avec une lésion cérébrale traumatique. Le risque relatif de mortalité des patients ayant reçu une solution d'albumine était plus élevé comparativement aux patients ayant reçu une solution saline (1,63, IC95 % : 1,17 à 2,26; $p = 0,003$). Cette différence était principalement causée par une mortalité accrue chez les patients atteints d'une lésion cérébrale traumatique sévère du groupe albumine. Les auteurs ont donc conclu qu'une solution saline est préférable à une solution d'albumine pour la réanimation liquidienne de patients atteints d'une lésion cérébrale traumatique sévère [Myburgh *et al.*, 2007].

La revue systématique Cochrane initialement publiée en 1998 sur les effets de l'administration d'albumine humaine chez des patients gravement malades avec une hypovolémie, des brûlures ou une hypoalbuminémie a été mise à jour à trois reprises depuis la publication de l'étude SAFE. Trente-huit études randomisées et contrôlées menées auprès de 10 842 patients ont été considérées lors de la méta-analyse de la mortalité, toutes causes confondues, dans la dernière version de cette revue systématique publiée en 2011. Précisons que les études menées auprès de patients recevant de l'albumine préopératoire, pour une hémodilution ou pendant une paracentèse ont été exclues. Le risque relatif de mortalité après l'administration de solution d'albumine était de 1,02 (IC95% : 0,92 à 1,13) pour les patients avec hypovolémie, de 2,93 (IC95 % : 1,28 à 6,72) pour les patients avec brûlures, de 1,26 (IC95 % : 0,84 à 1,88) pour les patients avec hypoalbuminémie, tandis qu'il était de 1,05 (IC95 % : 0,95 à 1,16) pour l'ensemble de ces patients. Notons que les résultats de l'étude SAFE comptaient pour plus de 75 % dans le calcul du risque relatif de mortalité après l'administration de solution d'albumine chez des patients hypovolémiques. Les auteurs ont conclu qu'aucune évidence n'a démontré que l'albumine réduit la mortalité chez les patients gravement malades avec une hypovolémie comparativement aux alternatives moins dispendieuses, telles une solution saline. De plus, aucune évidence n'a démontré que l'albumine réduise la mortalité chez les patients gravement malades avec des brûlures ou une hypoalbuminémie; la mortalité pourrait plutôt être augmentée. La possibilité que l'albumine soit indiquée chez une population sélectionnée de patients gravement malades demeure incertaine. Les auteurs ont donc réitéré leur suggestion que l'albumine humaine soit seulement utilisée dans le contexte d'études randomisées et contrôlées à double insu et de puissance adéquate [Roberts *et al.*, 2011].

L'effet des colloïdes comparativement aux cristalloïdes pour la réanimation liquidienne

Une seconde revue systématique Cochrane, initialement publiée en 1997 et mise à jour en 2013, a comparé l'effet des colloïdes comparativement aux cristalloïdes pour la réanimation liquidienne de patients gravement malades. Les études menées auprès de femmes enceintes et de nouveau-nés étaient notamment exclues. Parmi les 78 études randomisées et contrôlées retenues, 24 études menées auprès de 9 920 patients présentaient des données de mortalité chez des patients ayant reçu de l'albumine ou une solution de protéines plasmatiques. Le risque relatif de mortalité de ces patients était de 1,01 (IC95% : 0,93 à 1,10) comparativement aux patients ayant reçu des cristalloïdes. Notons que les résultats de l'étude SAFE ont principalement contribué au calcul de ce risque. Les auteurs ont conclu que les études randomisées et contrôlées n'ont pas démontré que les colloïdes réduisent le risque de mortalité comparativement aux cristalloïdes chez les patients avec traumatisme, brûlures ou après une chirurgie [Perel *et al.*, 2013].

8.2.2 L'administration de solution d'albumine chez les patients atteints de septicémie sévère

La population adulte

Afin d'éclaircir si l'administration de solution d'albumine pouvait être bénéfique pour les patients atteints de septicémie sévère, une étude randomisée à double insu, contrôlée, multicentrique et ouverte (l'étude ALBIOS¹⁰) a été réalisée auprès de patients admis dans 100 unités de soins intensifs. Les patients ont été randomisés pour recevoir une solution d'albumine 20 % et de cristalloïde (groupe albumine, n = 910) ou seulement une solution de cristalloïde (groupe cristalloïde, n = 908). Les patients du groupe albumine ont reçu 300 ml d'albumine 20 % après la randomisation, puis une dose quotidienne pour maintenir un niveau sérique d'albumine égal ou supérieur à 30 g/l du jour 1 au jour 28 ou au congé de l'unité de soins intensifs s'il précédait le jour 28. Le paramètre d'efficacité primaire était la mortalité, toutes causes confondues, 28 jours après la randomisation. Le risque relatif de décès dans le groupe albumine au jour 28 était de 1,00 (IC95% : 0,87 à 1,14; p = 0,94). Aucune différence significative n'a été observée pour la mortalité à 90 jours, le nombre de patients avec défaillance multiviscérale et leur niveau d'atteinte ainsi que les durées de séjour à l'unité de soins intensifs et à l'hôpital. Soulignons tout de même qu'au cours des sept premiers jours, les patients du groupe albumine avaient un pouls cardiaque plus faible (p = 0,002), une pression moyenne artérielle plus élevée (p = 0,03) ainsi qu'un équilibre net liquidien quotidien plus faible (p < 0,001) comparativement aux patients du groupe cristalloïde. Les auteurs ont conclu que l'ajout d'une solution d'albumine à un cristalloïde pour corriger l'hypoalbuminémie chez des patients atteints de septicémie sévère au cours d'un séjour aux soins intensifs ne procure pas de bénéfice de survie à 28 jours ou à 90 jours comparativement à un traitement de cristalloïde seul, et ce, malgré l'amélioration de certains paramètres hémodynamiques [Caironi *et al.*, 2014].

Après la publication de l'étude ALBIOS, Patel et ses collaborateurs [2014] ont réalisé une revue systématique avec méta-analyse pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des solutions d'albumine pour l'expansion et la réanimation liquidienne chez les adultes gravement malades atteints de septicémie (avec ou sans amélioration de l'hypoalbuminémie de référence). Les données de mortalité toutes causes confondues étaient disponibles pour 16 études randomisées menées auprès de 4 190 patients atteints de septicémie, de septicémie sévère ou de choc septique. Le risque relatif de mortalité des patients ayant reçu une solution d'albumine était similaire à celui des patients ayant reçu un contrôle (autres

¹⁰ ALBIOS : Albumin Italian Outcome Sepsis

colloïdes ou cristalloïdes) (0,94, IC95% : 0,87 à 1,01; $p = 0,11$). Même si les solutions d'albumines semblent sécuritaires, elles ne réduisent pas la mortalité toutes causes confondues. Les auteurs ont donc conclu que leur analyse n'appuie pas une recommandation de leur utilisation chez les patients atteints de septicémie [Patel *et al.*, 2014].

La population pédiatrique

Une étude contrôlée, randomisée et multicentrique (l'étude FEAST¹¹) visait à évaluer la pratique de réanimation liquidienne avec une solution saline ou une solution d'albumine comparativement à aucun bolus liquidien chez des enfants africains atteints de maladies fébriles sévères. Le comité de surveillance des données et de la sécurité de cette étude a recommandé d'arrêter le recrutement de patients après que 3 141 patients aient été recrutés en raison d'une mortalité accrue dans les groupes de patients recevant des bolus liquidiers : la mortalité à 48 heures était de 10,6 % pour le groupe albumine, 10,5 % pour le groupe salin et de 7,3 % pour le groupe sans bolus liquidien. Le risque relatif de mortalité des patients ayant reçu un bolus d'albumine était supérieur à celui des patients n'ayant pas reçu de bolus (1,44, IC95% : 1,09 à 1,90; $p = 0,01$), tandis qu'aucune différence de mortalité n'a été observée pour les patients ayant reçu un bolus d'albumine comparativement à ceux ayant reçu un bolus de salin (1,01, IC95% : 0,78 à 1,29; $p = 0,96$). De plus, le risque relatif de mortalité des patients ayant reçu un bolus (c.à.d. un bolus d'albumine ou un autre bolus) était supérieur à celui des patients n'ayant pas reçu de bolus (1,45, IC95% : 1,13 à 1,86; $p = 0,003$) [Maitland *et al.*, 2011]. Cette mortalité accrue dans les groupes ayant reçu un bolus a été observée pour tous les sous-groupes d'enfants et serait attribuable au collapsus cardiovasculaire plutôt qu'à une surcharge volémique. Les auteurs ont suggéré que des études supplémentaires soient nécessaires pour mieux comprendre la pathophysiologie du choc et son traitement, ainsi que les mécanismes par lesquels la réanimation liquidienne est associée à une mortalité accrue chez les enfants africains [Maitland *et al.*, 2013].

8.2.3 L'administration de solution d'albumine pour traiter l'hypotension chez des patients sous hémodialyse

Fortin et ses collaborateurs ont réalisé une revue systématique Cochrane [2010] pour comparer l'effet de l'expansion plasmatique avec une solution d'albumine seule ou en association avec un cristalloïde ou un colloïde non protéique dans le traitement de l'hypotension intradialytique chez des patients sous hémodialyse. Une seule étude contrôlée, randomisée et à double insu comparant une solution d'albumine 5 % à une solution saline a été identifiée dans cette revue. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes pour le paramètre d'évaluation primaire, le pourcentage de la cible d'ultrafiltration atteinte, ni pour 11 des 12 paramètres secondaires d'évaluation. Seule l'administration de solution saline supplémentaire était inférieure dans le groupe albumine comparativement au groupe salin (16 % contre 65 %; $p = 0,04$). Les auteurs de cette revue systématique ont conclu que les données des études randomisées ou contrôlées sont insuffisantes pour appuyer l'hypothèse que l'administration d'albumine procure un avantage thérapeutique comparativement aux cristalloïdes et les colloïdes non protéiques dans le traitement de l'hypotension des patients sous hémodialyse. Par ailleurs, étant donné le coût et la rareté relative de l'albumine comparativement à une solution saline, les auteurs considèrent que cette dernière devrait être considérée comme traitement de première intention dans le traitement de l'hypotension intradialytique chez des patients sous

¹¹ FEAST : Fluid Expansion as Supportive Therapy

hémodialyse [Fortin *et al.*, 2010].

8.2.4 L'administration de solution d'albumine pour traiter l'atteinte pulmonaire aigüe

Une étude contrôlée, randomisée, multicentrique et à double insu a évalué l'effet du furosémide en association avec une solution d'albumine 25 % (Plasbumin^{MD}-25, Grifols) ou un placebo (0,9 % de chlorure de sodium) chez 40 patients hypoprotéiniques (< 6,0 g/dl) avec atteinte pulmonaire aigüe ou syndrome de détresse respiratoire aigüe sous ventilation mécanique. Le paramètre d'évaluation primaire était le changement de l'oxygénation sur une période de 24 heures. Les patients ayant reçu de l'albumine ont eu une augmentation de leur paramètre d'oxygénation comparativement aux patients ayant reçu le placebo (changement moyen du ratio Pao_2/FiO_2 de +43 mmHg contre -24 mmHg; $p < 0,05$)¹². Les auteurs ont conclu que la combinaison du furosémide et de l'albumine chez des patients hypoprotéinémiques avec atteinte pulmonaire aigüe ou syndrome de détresse respiratoire aigüe améliore l'oxygénation accompagnée d'une meilleure balance de fluide et un bon maintien de la stabilité hémodynamique [Martin *et al.*, 2005].

9 PRODUITS COMPARABLES INSCRITS SUR LA LISTE DES PRODUITS DU SYSTÈME DU SANG DU QUÉBEC

Trois solutions d'albumine humaine 25 % figurent actuellement sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*, soit Alburex^{MD} 25 (CSL Behring), Albutein^{MD} 25 % (Grifols Canada) et Plasbumin^{MD}-25 (Grifols Canada), tandis que la solution d'albumine Octalbin 25 % (Octapharma Canada) est en cours d'évaluation pour être ajoutée à cette liste.

Les principales caractéristiques de ces solutions d'albumine humaine sont présentées dans le tableau 3. Les monographies de produit d'Albutein^{MD} 25 % et de Plasbumin^{MD}-25 présentent des précisions sur les indications et l'utilisation clinique. Toutefois, aucune étude clinique évaluant l'efficacité et l'innocuité de ces produits dans le contexte de la majorité de ces indications et utilisations cliniques n'a été repérée lors de la recherche documentaire de l'INESSS. Par ailleurs, Octalbin 25 % est le seul produit qui se conserve jusqu'à une température de 25°C, tandis que les trois autres produits se conservent jusqu'à une température de 30°C.

¹² Pao_2/FiO_2 : Pression partielle artérielle en oxygène/Fraction inspirée en oxygène

Tableau 3 Caractéristiques des trois solutions d'albumine humaine 25 % présentement inscrites sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* et d'Octalbin 25

CARACTÉRISTIQUES	ALBUREX ^{MD} 25	ALBUTEIN ^{MD} 25 %	PLASBUMIN ^{MD} -25	OCTALBIN 25 %
Fabricants	[CSL Behring Canada]	[Grifols Canada]	[Grifols Canada]	[Octapharma Canada]
Indications	Restauration et maintien du volume sanguin, état de choc, brûlures, hypoprotéinémie	Hypovolémie, circulation extracorporelle, syndrome néphrotique aigu, hypoalbuminémie, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, prévention de l'hypovolémie centrale après une paracentèse réalisée pour traiter une ascite d'origine cirrhotique	Restauration et entretien du volume sanguin, choc hypovolémique, brûlures, hypoprotéinémie, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, circulation extracorporelle, insuffisance hépatique aigüe, maladie hémolytique du nouveau-né et autres	Restauration et entretien du volume sanguin
Albumine humaine	≥ 96 %	■*	≥ 96 %	≥ 96 %
Stabilisants	N-acétyltryptophanate de sodium, caprylate de sodium	Caprylate de sodium (0,08 mmol/g de protéine), acétyltryptophanate de sodium (0,08 mmol/g de protéine)	Caprylate de sodium (0,08 mmol/g d'albumine), acétyltryptophanate de sodium (0,08 mmol/g d'albumine)	N-acétyl-DL-tryptophane (maximum de 21 mmol/l), Acide caprylique (maximum de 21 mmol/l)
Substances tampons	Acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium	s.o.	s.o.	■**
Teneur en sodium	140 mmol/l	130 à 160 mEq/l	130 à 160 mEq/l	142,5 à 157,5 mmol/l
Teneur en aluminium	< 200 µg/l	< 200 µg/l	< 200 µg/l	< 200 µg/l
Teneur en potassium	< 2 mmol/l	s.o.	s.o.	< 2,0 mmol/l
pH	6,4 à 7,4	6,3 à 7,3	6,4 à 7,4	■ à ■**
Méthodes d'inactivation des pathogènes	1. Fractionnement à l'éthanol 2. Pasteurisation	1. Fractionnement à l'éthanol 2. Pasteurisation	1. Fractionnement à l'éthanol 2. Pasteurisation	1. Fractionnement à l'éthanol 2. Pasteurisation
Taille des flacons	50 ml, 100 ml	50 ml, 100 ml	100 ml	50 ml, 100 ml
Température et durée de conservation	2°C à 30°C, 3 ans	maximum 30°C (ne doit pas être congelé), n.d.	maximum 30°C (ne doit pas être congelé), n.d.	2°C à 25°C, n.d.

Sources : Monographie des produits [CSL Behring Canada, 2016; Grifols Canada, 2015; Grifols Canada, 2013; Octapharma Canada, 2012]

Abréviations : n.d. : non disponible; s.o. : sans objet; * ■; ** ■

10 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Alburex^{MD} 25

La recommandation de l'INESSS

- ☒ Maintien à la *Liste des produits du système du sang du Québec*
- ☐ Retrait de la *Liste des produits du système du sang du Québec*

RÉFÉRENCES

- ACMTS. Albumin versus Synthetic Plasma Volume Expanders: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines for Use. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé, Health Technology Inquiry Service.; 2010. Disponible à : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/l0178_plasma_protein_products_htis-2.pdf.
- Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. Hepatology 1996;23(1):164-76.
- BCPBCO. Guidelines for Albumin Use in Adults in British Columbia BC Provincial Blood Coordinating Office; 2007. Disponible à : http://pbco.ca/images/Blood_Products/Albumin/Guidelines_for_Albumin_use_in_BC_2007.pdf.
- Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. N Engl J Med 2014;370(15):1412-21.
- Cochrane Injuries Group. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. Bmj 1998;317(7153):235-40.
- CSL Behring Canada. Monographie de produit: Alburex^{MD} 5 et Alburex^{MD} 25. Albumine (humaine) USP. Ottawa, ON : CSL Behring Canada, Inc.; 2016. Disponible à : <http://labeling.cslobehring.ca/PM/CA/Alburex/FR/Alburex-Monographie-de-produit.pdf>.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med 2013;41(2):580-637.
- EASL. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol 2010;53(3):397-417.
- EMA. Guideline on core SmPC for human albumin solution. EMA/CHMP/BPWP/494462/2011 rev.3. London, UK : European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use 2012. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129278.pdf.
- 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):2247-56.
- Finfer S, Bellomo R, McEvoy S, Lo SK, Myburgh J, Neal B, Norton R. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. Bmj 2006;333(7577):1044.
- Ford N, Hargreaves S, Shanks L. Mortality after fluid bolus in children with shock due to sepsis or severe infection: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2012;7(8):e43953.

- Fortin PM, Bassett K, Musini VM. Human albumin for intradialytic hypotension in haemodialysis patients [Systematic Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 2010;
- GMA. Cross-Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives: Chapter 5 Human Albumin - Revised. Executive Committee of the German Medical Association on the Recommendation of the Scientific Advisory Board. Transfus Med Hemother 2016;43(3):223-32.
- Goldwasser P et Feldman J. Association of serum albumin and mortality risk. J Clin Epidemiol 1997;50(6):693-703.
- Grifols Canada. Monographie de produit: Plabumin^{MD}-25. Albumine humaine à 25 %, USP. Mississauga, ON : Grifols Canada Ltée; 2015.
- Grifols Canada. Monographie de produit: Albutein^{MD} 25 %. Albumine humaine à 25 %, USP. Mississauga, ON : Grifols Canada Ltée; 2013.
- Maitland K, George EC, Evans JA, Kiguli S, Olupot-Olupot P, Akech SO, et al. Exploring mechanisms of excess mortality with early fluid resuscitation: insights from the FEAST trial. BMC Med 2013;11:68.
- Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. N Engl J Med 2011;364(26):2483-95.
- 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(8):1681-7.
- Moore KP et Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. Gut 2006;55 Suppl 6:vi1-12.
- Myburgh J, Cooper DJ, Finfer S, Bellomo R, Norton R, Bishop N, et al. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. N Engl J Med 2007;357(9):874-84.
- NICE. IV Fluids in Children: Intravenous Fluid Therapy in Children and Young People in Hospital. National Clinical Guideline Centre. 2016/01/08 éd. London, UK : National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines; 2015. Dec Hospital. Disponible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26741016>.
- NICE. Intravenous Fluid Therapy: Intravenous Fluid Therapy in Adults in Hospital: National Clinical Guideline Center (UK). 2014/10/24 éd. London, UK : National Institute for Health and Clinical Excellence; 2013. Dec. Disponible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25340240>.
- NPPEAG. Clinical Guidelines for Human Albumin Use. Developed for Scotland by the National Plasma Product Expert Advisory Group Scottish National Blood Transfusion Service, National Services Scotland; 2010. Disponible à : <http://www.nsd.scot.nhs.uk/Documents/ClinGuidelinesHumanAlbuminJune2012.pdf>.
- Octapharma Canada. Monographie de produit: Octalbin 25 %. Albumine (humain), 250 mg/ml. Toronto, ON : Octapharma Canada, Inc.; 2012.
- Patel A, Laffan MA, Waheed U, Brett SJ. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. Bmj 2014;349:g4561.

- Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(2):CD000567.
- Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW. Albumin: biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology* 2005;41(6):1211-9.
- Roberts I, Blackhall K, Alderson P, Bunn F, Schierhout G. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(11):CD001208.
- RROCS. Recommandations en matière d'administration d'albumine en Ontario. Réseau régional ontarien de coordination du sang; 2012. Disponible à : <http://www.transfusionontario.org/media/AlbuminGuidelines201200821FrFeb0813.pdf>.
- Runyon BA. Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: Update 2012. Practice Guideline. American Association for the Study of Liver Diseases; 2012. Disponible à : http://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/adultascitesenhanced.pdf.
- 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):319-34.
- Vincent JL, Russell JA, Jacob M, Martin G, Guidet B, Wernerman J, et al. Albumin administration in the acutely ill: what is new and where next? *Crit Care* 2014;18(4):231.
- Wilkes MM et Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001;135(3):149-64.