

AVIS

Octalbin 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)

OCTALBIN 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 solutions 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.

Octalbin 25 % est une préparation liquide stérile d'albumine provenant de grands bassins de plasma humain. Selon la monographie de produit, Octalbin 25 % permet la restauration et l'entretien du volume sanguin circulant lorsqu'une déficience de volume a été démontrée et que l'utilisation de colloïdes est appropriée. Toutefois, aucune étude clinique évaluant l'efficacité et l'innocuité d'Octalbin 25 % n'a été repérée lors de la recherche documentaire. Selon la monographie de produit, les effets indésirables associés à l'administration d'Octalbin 25 % sont rares.

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Octalbin 25 %

Nom du demandeur/fabricant : Octapharma Canada Inc./Octapharma Pharmazeutika Produktionsges m.b.H.

Dénomination commune; forme et teneur : Albumine humaine; solution pour perfusion, 250 mg/ml

Date d'approbation de Santé Canada : 29 août 2012

Identification numérique de drogue pour un produit biologique (DIN-PB) : 02267357

Date de commercialisation du produit au Canada : 6 janvier 2015

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).

1 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

1.1 Composition du produit

Octalbin 25 % est une préparation liquide stérile d'albumine provenant de grands bassins de plasma humain. Un millilitre de ce produit contient 250 mg de protéines constituées à plus de 96 % d'albumine humaine. Les ingrédients non médicinaux cliniquement importants contenus dans Octalbin 25 % sont présentés dans le tableau 1 [Octapharma Canada, 2012].

et ¹ comme substance tampon et le pH du produit se situe entre

Tableau 1 Ingrédients non médicinaux cliniquement importants contenus dans 1 000 ml d'Octalbin 25%

INGRÉDIENT	TENEUR
Sodium	142,5 à 157,5 mmol
Potassium	≤ 2 mmol
N-acétyl-DL-tryptophane	≤ 21 mmol
Acide caprylique	≤ 21 mmol
Aluminium	≤ 200 µg
Eau pour injection	pour un volume final de 1 000 ml

Source : Monographie de produit : Octalbin 25% [Octapharma Canada, 2012].

1.2 Origine du produit

Le plasma utilisé pour la fabrication d'Octalbin provient de centres de dons américains approuvés par la FDA en vertu des « Codes of Federal Regulations 21 CFR 640.30 "PLASMA" et de 21 CFR 640.60 "SOURCE PLASMA" » [Octapharma Canada, 2012].

2 INDICATION

2.1 Indication

Selon la monographie d'Octalbin 25 %, ce produit permet la restauration et l'entretien du volume sanguin circulant lorsqu'une déficience de volume a été démontrée et que l'utilisation de colloïdes est appropriée.

La décision d'utiliser de l'albumine plutôt que des colloïdes artificiels dépend de la situation clinique du patient et des recommandations thérapeutiques actuelles [Octapharma Canada, 2012].

2.1.1 Populations particulières

Pédiatrie (moins de 12 ans)

Les données sur l'utilisation d'Octalbin 25 % chez l'enfant, plus particulièrement les prématurés, sont très limitées [Octapharma Canada, 2012].

¹

Femmes enceintes et femmes qui allaitent

L'innocuité d'Octalbin 25 % chez la femme enceinte et la femme qui allaite n'a pas été établie par des essais cliniques comparatifs [Octapharma Canada, 2012].

Gériatrie (65 ans et plus)

Aucune analyse d'innocuité et d'efficacité n'a été réalisée pour la population gériatrique [Octapharma Canada, 2012].

2.2 Contre-indications et mises en garde

Contre-indications

Octalbin 25 % est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité aux préparations d'albumine ou à l'un des excipients [Octapharma Canada, 2012].

Mises en gardes

Octalbin 25 % est préparé à partir de grands bassins de plasma humain qui peuvent contenir des agents pathogènes.

Les solutions d'albumine ne doivent pas être diluées avec de l'eau pour injection, car cela pourrait entraîner une hémolyse chez les patients.

Les solutions d'albumine doivent être utilisées avec précaution lorsqu'une hypervolémie ou une hémodilution pourrait constituer un risque spécial pour un patient présentant une insuffisance cardiaque décompensée, une hypertension, des varices œsophagiennes, un œdème pulmonaire, une diathèse hémorragique, une anémie sévère, une anurie rénale ou une anurie à la suite d'une transplantation rénale.

Octalbin 25 % ne doit pas être administré aux patients à risque de développer une surcharge circulatoire (antécédents d'insuffisance cardiaque congestive ou d'insuffisance rénale) ou ayant une déficience grave du pouvoir oxyphorique globulaire (anémie sévère) [Octapharma Canada, 2012].

Une hypervolémie pourrait survenir si la dose et le débit de perfusion ne sont pas ajustés selon la fonction circulatoire du patient. Au premier signe clinique de surcharge cardiovasculaire (mal de tête, dyspnée, congestion de la veine jugulaire) ou de croissance de la pression sanguine, de la pression veineuse jugulaire et d'un œdème pulmonaire, la perfusion doit être interrompue et les paramètres hémodynamiques du patient doivent être surveillés [Octapharma Canada, 2012].

2.3 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].

2.4 Avis des agences réglementaires

Octalbin 25 % a été approuvé par Santé Canada en 2012. Ce produit a également été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) en 2006² ainsi que par 35 autres pays dans le monde³. Octalbin est commercialisé sous le nom « Albumin » aux États-Unis et « Albunorm^{MC} » en Europe. Les indications généralement approuvées par l'EMA pour les solutions d'albumine 25 % [EMA, 2012] sont similaires à celles approuvées par Santé Canada, tandis que des indications supplémentaires pour « Albumin » ont été approuvées par la FDA, soit :

- la prévention de la réduction du volume central après la paracentèse en raison d'ascites cirrhotiques;
- l'induction de diurèse lors de syndrome néphrotique aigu;
- le syndrome hyperstimulation ovarienne;
- l'hypoalbuminémie (telle qu'observée lors de brûlures, d'infections, de blessures sévères, de pancréatite, d'excrétion rénale excessive ou de conditions inflammatoires);
- le syndrome de détresse respiratoire chez l'adulte;
- la maladie hémolytique chez le nouveau-né.⁴

2.5 Orientations d'autres organisations

L'administration de solutions d'albumine humaine demeure controversée pour certaines indications. Plusieurs organisations et groupe 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,

² Information tirée du site officiel de la FDA consulté le 21 décembre à l'adresse suivante :

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm056846.htm>

³ Information transmise par le fabricant dans le formulaire de demande d'ajout d'un produit sanguin stable transmis à l'INESSS.

⁴ Information transmise par le fabricant par courriel le 12 décembre 2016.

l'effet de l'albumine n'était pas différent de celui des agents synthétiques qui induisent l'expansion plasmatique [ACMTS, 2010].

2.5.1 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)⁵ :

- **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 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].

⁵ 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'opinions d'experts, études de cas ou norme de traitement [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 GRADE⁶) :

- **Ascites de grade 3⁷** : 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 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].

⁶ 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).

⁷ 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].

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 Medicine⁸) :

- **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].

2.5.2 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 GRADE⁹) :

- **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 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

⁸ 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].

⁹ Qualité de l'évidence : Élevée (A) à très faible (D); Force de la recommandation : Forte (1) ou faible (2) [Dellinger *et al.*, 2013].

ou un rôle 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].

2.5.3 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 2. 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 2 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].

2.5.4 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)¹⁰ :

- 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].

¹⁰ 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.

3 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

Octalbin 25 % est préparé par fractionnement à froid à l'éthanol suivi d'une ultrafiltration et d'une diafiltration. Ce processus de fabrication inclut la pasteurisation du récipient et une pasteurisation supplémentaire en vrac à $60^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ pendant 10 h ou 11 h [Octapharma Canada, 2012]. Les résultats des études *in vitro* de réduction de la charge virale de virus enveloppés et non enveloppés sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 Réduction de la charge virale lors du processus d'inactivation des pathogènes dans la fabrication d'Octalbin 25 %

4 ENTREPOSAGE

4.1 Stabilité et conservation

Octalbin 25 % doit être conservé entre 2°C et 25°C [Octapharma Canada, 2012].

4.2 Enjeu d'entreposage

Octalbin 25 % doit être conservé dans son récipient d'origine afin de le protéger de la lumière. Le produit ne doit pas être congelé et ne contient aucun agent de conservation [Octapharma Canada, 2012].

5 ADMINISTRATION

5.1 Posologie et méthode d'administration

L'albumine humaine doit être administrée par voie intraveineuse ou diluée dans une solution isotonique (p. ex. 5 % glucose ou 0,9 % chlorure de sodium).

La concentration de la préparation d'albumine, la dose et le débit de la perfusion doivent être ajustés en fonction de chaque patient. D'une part, la dose requise dépend de la taille du patient, de la gravité de ses traumatismes ou de sa maladie et de la persistance des pertes de liquides et de protéines. Pour déterminer la dose, des mesures de contrôle du volume circulant doivent être employées, et non pas les niveaux d'albumine plasmique. D'autre part, le débit de perfusion doit être ajusté selon les conditions cliniques de chaque patient, mais il ne devrait normalement pas dépasser 1 ml/min à 2 ml/min. Par ailleurs, le

débit de perfusion peut être plus élevé lors de plasmaphérèse et doit être adapté au taux de prélèvement [Octapharma Canada, 2012].

5.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

Enjeux de reconstitution

Octalbin 25 % doit être porté à température ambiante ou corporelle avant l'utilisation.

La solution doit être limpide ou légèrement opalescente. Les solutions troubles ou présentant des dépôts ne doivent pas être utilisées.

Les solutions d'albumine ne doivent pas être diluées avec de l'eau pour injection, car cela pourrait causer une hémolyse chez les patients [Octapharma Canada, 2012].

Enjeux liés à l'administration

Le produit doit être utilisé dans les quatre heures suivant la perforation du bouchon du flacon.

Les paramètres hémodynamiques doivent être surveillés lors de l'administration, dont la pression artérielle et le rythme cardiaque, la pression veineuse centrale, la pression pulmonaire artérielle, la miction, les électrolytes, l'hématocrite et l'hémoglobine. Si des volumes relativement élevés doivent être remplacés, la coagulation et les hématocrites doivent être contrôlés.

L'effet oncotique de l'albumine humaine 25 % est environ quatre fois plus grand que celui du plasma sanguin. Une hydratation suffisante du patient doit donc être assurée lors de l'administration du produit. Le patient doit également être surveillé afin de prévenir une surcharge circulatoire et une hyperhydratation.

Une hypervolémie pourrait survenir si la dose et le débit de perfusion ne sont pas ajustés selon les fonctions circulatoires du patient. Au premier signe clinique de surcharge cardiovasculaire (mal de tête, dyspnée, congestion de la veine jugulaire) ou de croissance de la pression sanguine, de la pression veineuse jugulaire et d'un œdème pulmonaire, la perfusion doit être immédiatement interrompue.

Les solutions d'albumine humaine 20 % et 25 % comportent une proportion relativement faible en électrolytes en comparaison avec les solutions d'albumine humaine 4 % et 5 %. Au cours de l'administration de l'albumine, le statut électrolytique du patient doit être surveillé et les étapes appropriées doivent être adoptées afin de restaurer ou de maintenir l'équilibre électrolytique.

Les solutions d'albumine humaine ne doivent pas être mélangées à d'autres médicaments, à du sang entier et aux concentrés de globules rouges [Octapharma Canada, 2012].

6 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

6.1 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 colloïdo-osmotique 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].

6.2 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 de produit, une étude de la distribution de l'albumine exogène entre des compartiments corporels a été menée en injectant de l'albumine radio-marquée. Au cours des deux premiers jours, une phase de disparition rapide du plasma a été observée en corrélation avec le rythme d'échange transcapillaire de 4,5 % par heure. La demi-vie de distribution est d'environ 15 heures, suivie d'une décomposition plus lente d'environ 3,7 % par jour avec une demi-vie d'environ 19 jours [Octapharma Canada, 2012].

7 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

7.1 Efficacité et innocuité d'Octalbin 25 %

Aucune étude clinique évaluant l'efficacité et l'innocuité d'Octalbin 25 % n'a été repérée lors de la recherche documentaire. Selon le fabricant, aucune étude clinique n'est prévue pour ce produit.¹¹

Effets indésirables

Selon la monographie de produit, les effets indésirables d'Octalbin 25 % sont rares. Ces effets disparaissent normalement rapidement lorsque le débit de perfusion est réduit ou à l'arrêt de la perfusion [Octapharma Canada, 2012].

Selon la monographie de produit, les effets indésirables présentés dans le tableau 4 ont été observés après la mise en marché de solutions d'albumine humaine. Par conséquent, ces effets indésirables peuvent survenir lors de l'administration d'Octalbin 25 % [Octapharma Canada, 2012].

Tableau 4 Fréquence des effets indésirables selon les classes par système et organe de MedDRA

CLASSE PAR SYSTÈME ET ORGANE	RARE (> 1/10 000, < 1/1 000)	TRÈS RARE (< 1/10 000)
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Choc anaphylactique
Affections psychiatriques	s.o.	État confusionnel
Affections du système nerveux	s.o.	Maux de tête
Affections cardiaques	s.o.	Tachycardie Bradycardie
Affections vasculaires	Hypotension	Hypertension Bouffées vasomotrices
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	s.o.	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	s.o.	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	s.o.	Urticaire Œdème de Quincke Éruption érythémateuse Hyperhidrose
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	s.o.	Fièvre Frissons

Source : Monographie de produit : Octalbin 25 % [Octapharma Canada, 2012].

Abréviations : MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities; s.o. : sans objet.

¹¹ Information transmise par courriel [REDACTED], Octapharma Canada, le 1^{er} décembre 2016.

7.2 Efficacité et innocuité des solutions d'albumines humaines

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).

7.2.1 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 SAFE¹² 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^{MC}, 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 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

¹² The Saline versus Albumin Fluid Evaluation (SAFE) study.

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, telle 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].

7.2.2 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 ALBIOS¹³) 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).

¹³ ALBIOS : Albumin Italian Outcome Sepsis

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 colloïdes ou cristalloïdes) (0,94, IC95% : 0,87 à 1,01; $p = 0,11$). Même si les solutions d'albumine 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 FEAST¹⁴) 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 liquidien : 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].

¹⁴ FEAST : Fluid Expansion as Supportive Therapy

7.2.3 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 hémodialyse [Fortin *et al.*, 2010].

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

Une étude contrôlée, randomisées, multicentrique et à double insu a évalué l'effet du furosémide en association avec une solution d'albumine 25 % (Plasbumin^{MC}-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; $p < 0,05$)¹⁵. Les auteurs ont conclu que la combinaison du furosémide et de l'albumine chez des patients hypoprotéiniques avec atteinte pulmonaire aigüe ou syndrome de détresse respiratoire aigüe améliore l'oxygénation accompagnée d'une meilleure balance de fluide et maintien de la stabilité hémodynamique [Martin *et al.*, 2005].

¹⁵ Pao_2/Fio_2 : Pression partielle artérielle en oxygène/Fraction inspirée en oxygène

8 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^{MC} 25 (CSL Behring), Albutein^{MC} 25 % (Grifols Canada) et Plasbumin^{MC}-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 5. Les monographies de produit d'Albutein^{MC} 25 % et de Plasbumin^{MC}-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.

Tableau 5 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 %
Demandeur	[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 circulant lorsqu’il y a une déficience de volume et que l’utilisation de colloïdes est appropriée
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	6,7 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; *

;

**

9 IMPACT BUDGÉTAIRE

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés à l'ajout d'Octalbin 25 % à la *Liste des produits du système de sang du Québec* pour la restauration et l'entretien du volume sanguin circulant lorsqu'une déficience de volume a été démontrée et que l'utilisation de colloïdes est appropriée. Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). L'analyse repose sur des données épidémiologiques, ainsi que sur des hypothèses appuyées par des études cliniques et l'opinion d'experts. Les principales hypothèses émises pour les fins de l'analyse sont les suivantes :

- Considérant les informations dont dispose l'INESSS, [REDACTED] qui est actuellement inscrit à la *Liste des produits du système de sang du Québec* et distribué par Héma-Québec.
- En 2015-16, selon Héma-Québec, [REDACTED].
- Basé sur la plus récente mise à jour de l'Institut de la statistique du Québec, une augmentation du nombre de patients équivalente au taux de croissance de la population québécoise en 2015, soit de 0,61 %, est anticipée.
- Le prix d'Octalbin 25 % est de [REDACTED] \$, alors que celui [REDACTED].¹⁶
- Il est estimé qu'Octalbin 25 % pourrait détenir [REDACTED] %, [REDACTED] % et [REDACTED] % des parts de marché détenues [REDACTED] au cours de chacune des trois premières années suivant son ajout à la *Liste des produits du système de sang du Québec*.
- Des analyses de sensibilité ont été effectuées en faisant varier la plupart des paramètres inclus dans le modèle.

Le scénario de base présenté au tableau 6 réfère aux coûts liés à l'usage actuel [REDACTED] actuellement à la *Liste des produits du système de sang du Québec*. Le nouveau scénario considère les coûts générés par l'ajout d'Octalbin 25 % en plus de ceux [REDACTED] à la suite d'une répartition des parts de marché.

¹⁶ En fonction du taux de change en date du 13 janvier 2017.

Tableau 6 Impact budgétaire de l'ajout d'Octalbin 25 % à la *Liste des produits du système de sang du Québec* pour la restauration et l'entretien du volume sanguin circulant lorsqu'une déficience de volume a été démontrée et que l'utilisation de colloïdes est appropriée.

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario de base				
Coûts	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Nouveau scénario				
Coûts	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Impact net	-67 702 \$	-77 821 \$	-88 030 \$	-233 553 \$
Analyse de sensibilité	Pour 3 ans, réduction de coût la plus élevée			-248 341 \$
	Pour 3 ans, réduction de coût la plus faible			-219 168 \$

En tenant compte de l'ensemble des hypothèses émises et des considérations énumérées ci-haut, l'ajout d'Octalbin 25 % pourrait réduire les coûts en solution d'albumine 25 % d'environ 230 000 \$ pour les trois premières années.

10 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Octalbin 25 %

La recommandation de l'INESSS

- ☒ Introduction à la *Liste des produits du système du sang du Québec*
- ☐ Refus d'introduction à 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^{MC} 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.