

AVIS

Plasbumin^{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)

PLASBUMIN^{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.

Plasbumin^{MD}-25 est une solution stérile contenant 25 % d'albumine fabriquée à partir d'un mélange de plasmas sanguins humains. Selon la monographie de produit, Plasbumin^{MD}-25 est utilisé pour rétablir ou maintenir le volume du sang circulant lorsque l'administration d'un colloïde est appropriée. Toutefois, une seule étude clinique évaluant l'efficacité et l'innocuité de Plasbumin^{MD}-25 chez des patients avec atteinte pulmonaire aigüe ou syndrome de détresse respiratoire aigüe a été repérée lors de la recherche documentaire. Dans cette étude contrôlée, randomisée, multicentrique et à double-insu évaluant l'effet du furosémide en association avec une solution d'albumine 25 %, les patients ayant reçu de l'albumine ont eu une augmentation significative de leur paramètre d'oxygénation comparativement aux patients ayant reçu le placebo. Selon la monographie de produit, l'albumine entraîne rarement des réactions indésirables. Les réactions qui surviennent peuvent être de nature allergique ou résulter d'une hyperprotéinémie attribuable à l'administration d'une quantité excessive d'albumine. Les réactions allergiques comprennent l'urticaire, les frissons et la fièvre, ainsi que des altérations de la respiration, du pouls et de la tension artérielle.

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Plasbumin^{MD}-25

Nom du demandeur/fabricant : Grifols Canada Ltée

Dénomination commune; forme et teneur : Albumine humaine; solution à 25 %

Date initiale d’approbation de Santé Canada : Grifols Canada Ltée n’a pas fourni cette information.

Identification numérique de drogue pour un produit biologique (DIN-PB) : Grifols Canada Ltée n’a pas fourni cette information.

Date de commercialisation du produit au Canada : 17 janvier 1997

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

Plasbumin^{MD}-25 est une solution stérile contenant 25 % d'albumine stabilisée avec du caprylate de sodium et de l'acétyltryptophanate de sodium (tous deux à 0,08 mmol/g d'albumine). Plasbumin^{MD}-25 a une teneur approximative de 130 mEq/l à 160 mEq/l en sodium et inférieure ou égale à 200 µg/l en aluminium. Le pH de la solution se situe entre 6,4 et 7,4 [Grifols Canada, 2015]. Plasbumin^{MD}-25 est constitué [REDACTED] d'albumine.¹

Plasbumin^{MD}-25 est présenté en flacon de 100 ml [Grifols Canada, 2015].

1.2 Origine du produit

Plasbumin^{MD}-25 est fabriqué à partir d'un mélange de plasmas sanguins humains par fractionnement à l'éthanol selon la méthode de Cohn. Certaines étapes du fractionnement peuvent être effectuées par d'autres fabricants autorisés. Plasbumin^{MD}-25 est préparé conformément aux exigences de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis [Grifols Canada, 2015].

2 INDICATION

2.1 Indication

Plasbumin^{MD}-25 est utilisé pour rétablir ou maintenir le volume du sang circulant lorsque l'administration d'un colloïde est appropriée. La décision d'administrer Plasbumin^{MD}-25 plutôt qu'une solution colloïdale ou un cristalloïde doit être fondée sur la situation clinique du patient selon les lignes directrices et recommandations thérapeutiques actuelles [Grifols Canada, 2015].

2.1.1 Populations particulières

Pédiatrie

L'administration de Plasbumin^{MD}-25 n'est associée à aucun risque particulier chez les enfants si la dose est adaptée à leur poids [Grifols Canada, 2015].

Femmes enceintes ou qui allaitent

Il n'a pas été établi si Plasbumin^{MD}-25 peut porter atteinte au fœtus ou au nourrisson. [Grifols Canada, 2015].

Gériatrie

Aucune information n'a été repérée dans la monographie concernant cette population. Aucune étude évaluant Plasbumin^{MD}-25 n'a été repérée chez cette population lors de la recherche documentaire.

¹ [REDACTED]

2.2 Contre-indications et mises en garde

Contre-indications

Plasbumin^{MD}-25 ne doit pas être administré aux patients qui :

- présentent une hypersensibilité à l'albumine ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant;
- sont particulièrement exposés à la surcharge circulatoire (soit ceux qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, d'insuffisance rénale ou d'anémie chronique stabilisée) [Grifols Canada, 2015].

Mises en garde

Plasbumin^{MD}-25 est fabriqué à partir de plasma humain. Les produits fabriqués à partir de plasma humain peuvent contenir des agents infectieux pouvant causer des maladies [Grifols Canada, 2015].

Situations dans lesquelles l'administration d'albumine n'est pas justifiée

Selon la monographie, en présence d'un syndrome néphrotique chronique, l'albumine administrée est rapidement éliminée par le rein sans affecter l'œdème chronique ni sur la lésion rénale sous-jacente. Elle est cependant parfois utile pour amorcer rapidement la diurèse en présence d'un syndrome néphrotique. La perfusion d'albumine pour combler les besoins en protéines n'est pas justifiée en présence d'états hypoprotéïnémiques associés à la cirrhose chronique, à la malabsorption, aux entéropathies avec perte de protéines, à l'insuffisance pancréatique et à la dénutrition [Grifols Canada, 2015].

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

Le fabricant n'a pas fourni d'information concernant l'approbation de son produit aux États-Unis ou en Europe.

2.5 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].

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)² :

- **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).

² 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].

- **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 GRADE³) :

- **Ascites de grade 3⁴** : 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

³ 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).

⁴ Grade 1 : Ascite léger, seulement détectable par une échographie abdominale; Grade 2 : Ascite modéré, distension symétrique de l'abdomen; Grade 3 : Ascite volumineuse, distension abdominale marquée [Moore et Aithal, 2006; Arroyo *et al.*, 1996].

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 Medicine⁵) :

- **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 GRADE⁶) :

- **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

⁵ 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].

⁶ Qualité de l'évidence : Élevée (A) à très faible (D); Force de la recommandation : Forte (1) ou faible (2) [Dellinger *et al.*, 2013].

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].

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 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].

2.5.4 L'utilisation inappropriée de solutions d'albumine humaine

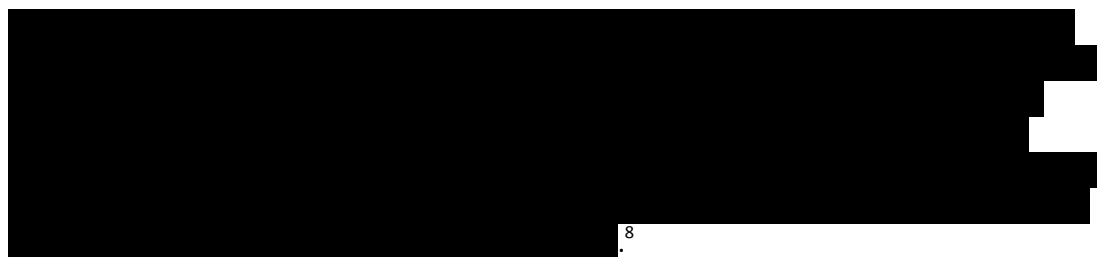
L'Executive Committee of the German Medical Association

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)⁷ :

- 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].

3 INACTIVATION DES PATHOGÈNES



⁷ 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.

⁸

4 ENTREPOSAGE

4.1 Stabilité et conservation

Plasbumin^{MD}-25 doit être conservé à la température ambiante (maximum de 30°C) [Grifols Canada, 2015].

4.2 Enjeu d'entreposage

Plasbumin^{MD}-25 ne contient pas d'agent de conservation et ne doit pas être congelé [Grifols Canada, 2015].

5 ADMINISTRATION

5.1 Posologie et méthode d'administration

Plasbumin^{MD}-25 doit être administré par voie intraveineuse. La vitesse de perfusion doit être adaptée aux besoins du patient selon l'évaluation initiale et la surveillance de l'état du patient. Elle ne doit normalement pas dépasser 1 ml à 2 ml par minute [Grifols Canada, 2015].

Choc hypovolémique

Pour le traitement du choc hypovolémique, le volume de la perfusion et la vitesse d'administration doivent être ajustés en fonction de la réponse du patient [Grifols Canada, 2015].

Brûlures

Selon la monographie, chez un patient qui a subi des brûlures, il y a habituellement une étroite corrélation entre la quantité d'albumine administrée et l'augmentation de la pression colloïdo-osmotique du plasma après plus de 24 heures. L'administration de Plasbumin^{MD}-25 pourrait assurer d'atteindre des concentrations plasmatiques d'albumine d'environ $2,5 \pm 0,5$ g/100 ml et une pression colloïdo-osmotique plasmatique de 20 mmHg (ce qui équivaut à un taux de protéines sériques totales de 5,2 g/100 ml). La durée du traitement dépend de la déperdition protéique au niveau des régions brûlées et dans l'urine [Grifols Canada, 2015].

Hypoprotéïnémie avec ou sans œdème

Selon la monographie, à moins qu'on puisse supprimer l'affection responsable de l'hypoprotéïnémie, l'administration intraveineuse de Plasbumin^{MD}-25 doit être considérée comme un traitement purement symptomatique ou de soutien. La dose quotidienne habituelle d'albumine est de 50 g à 75 g chez les adultes et de 25 g chez les enfants. Chez les patients présentant une hypoprotéïnémie grave et chez qui la perte d'albumine continue, une dose plus élevée peut être nécessaire. Puisque la volémie est généralement à peu près normale chez les patients présentant une hypoprotéïnémie, la vitesse d'administration de Plasbumin^{MD}-25 ne doit pas dépasser 2 ml par minute, car une perfusion plus rapide pourrait causer des troubles circulatoires ou un œdème pulmonaire [Grifols Canada, 2015].

5.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

Enjeux liés à la reconstitution

Plasbumin^{MD}-25 ne doit pas être dilué dans de l'eau stérile pour préparations injectables, car il peut s'ensuivre une hémolyse grave et une insuffisance rénale aiguë [Grifols Canada, 2015].

Enjeux d'administration

Les solutions administrées par voie parentérale doivent être examinées pour déceler toute particule ou décoloration, lorsque la solution ou le contenant le permettent. Une solution ne doit pas être administrée si elle est trouble. Le produit doit être administré dans les quatre heures suivant la perforation du bouchon du flacon.

Les paramètres de la coagulation sanguine, l'hématocrite et les électrolytes sériques doivent être surveillés quand un important volume de solution Plasbumin^{MD}-25 est administré. De plus, une surveillance étroite et constante s'impose pour prévenir une surcharge circulatoire. Plasbumin^{MD}-25 étant un agent hyperoncotique, son administration doit être accompagnée ou suivie de celle de liquide chez les patients déshydratés.

En présence d'une hémorragie, l'administration d'albumine doit s'accompagner d'une transfusion de sang entier pour traiter l'anémie relative associée à l'hémodilution. Quand le volume du sang circulant est réduit, l'hémodilution faisant suite à l'administration d'albumine se maintient pendant plusieurs heures. Chez les patients dont la volémie est normale, l'hémodilution dure nettement moins longtemps.

Comme l'administration d'un colloïde qui accroît la pression colloïdo-osmotique peut produire une hausse rapide de la tension artérielle, le patient doit être surveillé pour déceler et traiter des vaisseaux sanguins sectionnés qui pouvaient ne pas saigner quand la tension artérielle était inférieure.

Quand une restriction en sodium s'impose, Plasbumin^{MD}-25 peut être administré tel quel ou le diluer dans une solution glucidique ne contenant pas de sodium comme la solution de dextrose à 5 % dans de l'eau [Grifols Canada, 2015].

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].

7 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

7.1 Efficacité et innocuité de Plasbumin^{MD}-25

Une seule étude clinique évaluant l'efficacité et l'innocuité de Plasbumin^{MD}-25 chez des patients avec atteinte pulmonaire aigüe ou syndrome de détresse respiratoire aigüe a été repérée lors de la recherche documentaire.

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 chez 40 patients hypoprotéïnémiques (< 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 P_{aO_2}/F_{iO_2} de +43 mmHg contre -24 mmHg; $p < 0,05$)⁹. Les auteurs ont conclu que la combinaison du furosémide et de l'albumine chez des patients hypoprotéïnémiques avec atteinte pulmonaire aigüe ou syndrome de détresse respiratoire aigüe améliore l'oxygénation par un mécanisme qui nécessite un examen plus approfondi [Martin *et al.*, 2005].

Aperçu des réactions indésirables au médicament

Selon la monographie, l'albumine entraîne rarement des réactions indésirables. Les réactions qui surviennent peuvent être de nature allergique ou résulter d'une hyperprotéïnémie attribuable à l'administration d'une quantité excessive d'albumine. Les réactions allergiques comprennent l'urticaire, les frissons et la fièvre, ainsi que des altérations de la respiration, du pouls et de la tension artérielle. Le risque de réaction anaphylactique associé à l'administration d'albumine est considéré extrêmement faible [Grifols Canada, 2015].

Interactions médicamenteuses

Plasbumin^{MD}-25 est compatible avec les solutions isotoniques standards de glucides et d'électrolytes destinées à l'administration intraveineuse. Il ne doit pas être mélangé avec les hydrolysats de protéines ni les solutions d'acides aminés ou celles contenant de l'alcool. Il

⁹ P_{aO_2}/F_{iO_2} : Pression partielle artérielle en oxygène/Fraction inspirée en oxygène

ne doit pas non plus être mélangé avec le sang entier, les globules rouges concentrés ni d'autres produits médicaux [Grifols Canada, 2015].

7.2 Efficacité et innocuité des solutions d'albumine

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 aiguë. 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 SAFE¹⁰ 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 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

¹⁰ 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, 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].

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 ALBIOS¹¹) 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).

¹¹ 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'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 FEAST¹²) 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].

¹² 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].

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^{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 2. 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.

Tableau 2 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]

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

**

9 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Plasbumin^{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.