
Solutions de remplissage (codes ATC B05BB01, B05AA01, B05AA05-B05AA07)

**Rapport sur les risques de sous approvisionnement
en solutions de remplissage. Première évaluation
2020/2021**

Section Dispositifs médicaux 03.08.2022

Table des matières

1	Résumé	3
2	Contexte	3
3	Objectif de l'analyse	4
4	Procédure	4
5	Solutés de remplissage	4
5.1	Utilisation et consommateurs	4
5.2	Solutions cristalloïdes pour perfusion.....	5
5.2.1	Solutions équilibrées d'électrolytes	5
5.2.1.1	Situation en matière d'approvisionnement	6
5.2.1.2	Analyse de la chaîne d'approvisionnement.....	7
5.2.1.3	Couverture de stock moyenne.....	7
5.2.1.4	Délibération et conclusions.....	7
5.2.2	Solutions de chlorure de sodium de code ATC B05BB01	7
5.3	Solutions colloïdales pour perfusion.....	8
5.3.1	Situation en matière d'approvisionnement	10
5.3.2	Analyse de la chaîne d'approvisionnement.....	11
5.3.3	Couverture de stock moyenne	11
5.3.4	Délibération et conclusions	11
6	Récapitulatif	12

1 Résumé

La thérapie liquidienne intraveineuse et de substitution volémique se retrouve dans un très grand nombre de traitements en anesthésie, médecine intensive ou médecine d'urgence. Une substitution volémique est « par exemple nécessaire en phase péri-opératoire ou péri-interventionnelle, lorsque les patients doivent être à jeun, ou lorsque leur taux d'absorption digestive des liquides est inférieur au taux de substitution nécessaire, notamment en raison d'un choc, de pertes de liquide importantes provoquées par une opération majeure ou d'une absorption digestive réduite suite à des vomissements prolongés ou à une diarrhée sévère »¹.

Il existe deux classes de solutés de substitution volémique : les cristalloïdes et les colloïdes. Les solutés cristalloïdes diffusent aussi bien dans le secteur intravasculaire que dans le secteur interstitiel et sont utilisés pour la thérapie liquidienne intraveineuse comme pour la substitution volémique. En revanche, leur pouvoir d'expansion volémique et leur demi-vie intravasculaire sont inférieurs à ceux des solutés colloïdes. Les solutés colloïdes, qui contiennent quant à eux des macromolécules exerçant un pouvoir oncotique, restent plus longtemps et en plus grande quantité dans le secteur intravasculaire, et sont avant tout utilisés à des fins d'expansion volémique. Du point de vue médical, l'administration de colloïdes à base d'hydroxyéthylamidons (HEA) ou de gélatine, notamment, est toutefois remise en question depuis maintenant plusieurs années, d'où un recours plus rare à ce type de solutions. Colloïde naturel, l'albumine d'origine humaine est privilégiée par rapport aux colloïdes de synthèse que sont l'HEA et la gélatine. Bien qu'étant bien moins fréquemment utilisée que les solutés cristalloïdes, elle est néanmoins particulièrement indiquée pour l'expansion volémique lors de pertes de sang ou de plasma rapides et importantes et pour corriger une hypoalbuminémie. Dans la famille des cristalloïdes, la supériorité des solutions équilibrées d'électrolytes par rapport à une solution de NaCl 0,9 % a été démontrée, la solution de NaCl étant susceptible d'entraîner des effets indésirables (acidose hyperchlorémique) du fait de sa teneur accrue en chlorure et de l'absence de précurseurs du bicarbonate dans sa composition.

Sur la base des résultats de l'analyse, recommandation est faite de soumettre les solutions d'électrolytes (code ATC B05BB01) et les solutions à base d'albumine (code ATC B05AA01) à l'obligation de notifier.

2 Contexte

« L'hypovolémie intravasculaire se caractérise par une instabilité hémodynamique due à une baisse critique du volume plasmatique circulant associée à une diminution de la précharge cardiaque et donc à une chute du débit cardiaque (DC) et à une réduction de la microcirculation et de l'oxygénéation tissulaire. Elle s'accompagne également d'un déficit en liquide dans le secteur interstitiel. La thérapie liquidienne intraveineuse et de substitution volémique adéquate est essentiel pour corriger le déficit de liquide interstitiel et l'hypovolémie intravasculaire. En phase initiale, le traitement a pour but de rétablir la normovolémie et de rééquilibrer le volume plasmatique circulant afin d'assurer un retour veineux du sang vers le cœur suffisant et un DC adéquat. L'objectif est d'améliorer la fonction cardiaque ainsi que l'oxygénéation et la perfusion tissulaires en vue d'un meilleur fonctionnement des organes »².

¹ S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, page xi. Disponible sur : https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-020I_S3_Intravasale-Volumentherapie-Erwachsene_2020-10.pdf (en allemand).

² S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, page 1. Disponible sur : https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-020I_S3_Intravasale-Volumentherapie-Erwachsene_2020-10.pdf (en allemand).

Les solutions utilisées pour l'expansion volémique sont prioritairement les cristalloïdes (en particulier les solutions équilibrées d'électrolytes) et, plus rarement, les colloïdes. Dans le passé, différents fournisseurs ont été confrontés à des problèmes d'approvisionnement, notamment du côté des solutés cristalloïdes. S'agissant des solutés colloïdes, il faut savoir que leur utilisation pour la substitution volémique a fait l'objet de diverses critiques au cours des dernières années. L'accès aux préparations à base d'HEA, notamment, est désormais contrôlé aussi bien dans l'Union européenne qu'en Suisse, où ces substances ne sont distribuées qu'aux hôpitaux accrédités ou aux professionnels ayant suivi une formation spécifique³.

3 Objectif de l'analyse

La présente analyse, qui s'inscrit dans le mandat de l'AEP visant à garantir l'approvisionnement en biens et services vitaux, consiste en une évaluation de l'approvisionnement en solutions d'électrolytes (code ATC B05BB01) et en solutés colloïdes (codes ATC B05AA01, B05AA05, B05AA06 et B05AA07).

4 Procédure

La sécurité de l'approvisionnement des solutions de substitution volémique a été évaluée sur la base des critères ci-dessous et de la matrice de risque développée en vue d'une analyse systématique du risque de sous approvisionnement.

- Analyse du marché sur la base des données des fabricants⁴
- Nécessité médicale (évaluée par des experts)
- Possibilités de substitution (évaluées par des experts)
- Chaîne d'approvisionnement⁴

Cette analyse a été réalisée avec l'aide de la Société suisse de médecine intensive (SSMI) et de la Société suisse de médecine d'urgence et de sauvetage (SSMUS), qui ont partagé leur expertise et participé à l'évaluation de la nécessité médicale.

5 Solutions de remplissage

5.1 Utilisation et consommateurs

La thérapie liquidienne intraveineuse et de substitution volémique, qui constitue l'un des fondements de la prise en charge hospitalière, est associée à un très grand nombre de traitements en anesthésie, en médecine intensive ou en médecine d'urgence. Une substitution volémique est « par exemple nécessaire en phase péri-opératoire ou péri-interventionnelle, lorsque les patients doivent être à jeun, ou lorsque leur taux d'absorption digestive des liquides est inférieur au taux de substitution nécessaire, notamment en raison d'un choc, de pertes de liquide importantes provoquées par une opération majeure ou d'une absorption digestive réduite suite à des vomissements prolongés ou à une diarrhée sévère »⁵. Pour ce qui est de la fréquence des pathologies demandant l'utilisation de solutés de remplissage, la SSMI évalue à plus de 50 000 le nombre de patients concernés par an, tandis que la SSMUS le situe entre

³ Cf. www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/surveillance-du-marche/health-professional-communication--hpc-/dhpc-hydroxyethylstærke_hes-haltige_infusionslösungen.html

⁴ Ces informations se basent sur des données confidentielles des fabricants et sont soumises au secret de fonction.

⁵ S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, page xi. Disponible sur : https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-020l_S3_Intravasale-Volumentherapie-Erwachsene_2020-10.pdf (en allemand).

5000 et 50 000. Dans le cadre de cette analyse, on part du principe que la substitution volémique est utilisée chez > 50 000 patients chaque année.

Aujourd’hui, on utilise principalement des solutions de perfusion cristalloïdes pour la substitution volémique, les solutions équilibrées d’électrolytes étant jugées supérieures aux solutions de NaCl 0,9 %. Des poches ou flacons de 1000 ml (adultes), 500 ml (adultes et enfants) et 250 ml (enfants) sont notamment utilisés pour l’administration. Des solutés colloïdes (albume ou colloïdes de synthèse comme la gélatine ou l’HEA) peuvent également être perfusés à des fins d’expansion volémique. L’utilisation de colloïdes a toutefois suscité de plus en plus de critiques au cours des dernières années, et le recours à des solutions d’HEA fait l’objet de restrictions importantes. La SSMI et la SSMUS relèvent par ailleurs que l’utilisation de colloïdes est sujette à controverse et se fait de plus en plus rare (cf. chapitre sur les solutions colloïdales pour perfusion).

Selon les experts médicaux, les solutions d’électrolytes contenant du glucose (code ATC B05BB02) que l’on trouve également sur le marché suisse occupent une place mineure s’agissant de l’indication de la substitution volémique, raison pour laquelle elles ont été écartées de l’analyse.

Les produits sanguins tels que les concentrés érythrocytaires, le plasma frais ou les concentrés plaquettaires n’ont pas non plus été pris en compte dans l’analyse.

5.2 Solutions cristalloïdes pour perfusion

5.2.1 Solutions équilibrées d’électrolytes

Le recours à des solutions équilibrées d’électrolytes est fréquent dans le cadre de la substitution volémique et la thérapie liquidienne intraveineuse. Ces solutions contiennent des précurseurs du bicarbonate comme le lactate et l’acétate (selon le produit, également en association avec du malate ou du gluconate), qui sont importants pour l’équilibre acido-basique. Elles sont particulièrement adaptées au remplacement liquidien et à l’expansion volémique, parce qu’elles présentent une composition et une concentration d’électrolytes similaires à celles du plasma sanguin et que l’ajout d’anions (malate, acétate, lactate, etc.) permet de réduire la part d’ions chlorure. Grâce à une concentration de sodium et de chlorure largement identique au plasma sanguin, ces solutions ne présentent pas de risque d’acidose hyperchlorémique, même lorsqu’elles sont perfusées en grandes quantités. En outre, elles contiennent généralement aussi des ions de calcium, de magnésium et/ou de potassium.

Les solutions de Ringer lactate présentent certains inconvénients par rapport aux solutions contenant de l’acétate ou du malate. Les solutions de Ringer lactate sont hypotoniques par rapport à l’osmolarité de sérum, ce qui doit notamment être pris en considération chez les patients souffrant d’un œdème cérébral⁶. Alors que l’acétate et le malate sont métabolisés dans les muscles, le lactate l’est principalement dans le foie, raison pour laquelle les solutions de Ringer lactate ne doivent pas être utilisées en cas d’insuffisance hépatique afin d’éviter un risque d’acidose lactique. En outre, la métabolisation du lactate induit une augmentation de la consommation d’oxygène du patient (par rapport à la métabolisation de l’acétate ou du malate). Enfin, les solutions de Ringer lactate faussent la mesure du taux de lactate dans le sang, contrairement aux solutions contenant de l’acétate ou du malate⁷. Malgré ces inconvénients, le Ringer lactate reste assez fréquemment utilisé dans la pratique clinique. En outre, de par les contre-indications mentionnées ci-dessus, il joue un rôle important comme produit de substitution, notamment en cas de pénurie de solutions à base d’acétate.

⁶ Cf. Peter H. Tonner, Lutz Hein (éd.) : Pharmakotherapie in der Anästhesie und der Intensivmedizin, 2011, p. 209.

⁷ Cf. R. Rossaint, C. Werner, B. Zwissler (éd.) : Die Anästhesiologie, 2019, 4e édition, tome 1, p. 445.

Il y a aussi sur le marché des solutions électrolytiques sans supplément d'anions (acétate, malate, lactate, etc.). Les solutions de Ringer de B. Braun Medical et de Bichsel contiennent toutes deux des ions sodium, potassium, calcium et chlorure ; la solution de Bichsel contient en outre une petite quantité d'hydrogénocarbonate. Contrairement aux solutions électrolytiques avec du lactate et de l'acétate (associés, selon le produit, avec du malate ou du gluconate), ces deux solutions ont toutefois pour inconvénient de présenter une concentration d'ions chlorure nettement plus élevée que le plasma sanguin humain, ce qui exclut quasiment toute utilisation pour la substitution volémique dans la pratique clinique.

Les solutions d'électrolytes de code ATC B05BB01 sont conditionnées en emballages de différents volumes : on trouve notamment sur le marché suisse des poches ou flacons de 1000 ml, 500 ml et 250 ml, qui sont les volumes les plus utilisés pour la substitution volémique (1000 ml : adultes, 500 ml : adultes et enfants, 250 ml : enfants). Seul un fournisseur propose des tailles d'emballage spéciales (100 ml et >1000 ml) en plus des formats standard, mais on peut supposer qu'elles sont rarement utilisées à des fins d'expansion volémique. Dans les sections suivantes, l'accent a donc été mis sur les volumes de 1000 ml, 500 ml et 250 ml, les tailles d'emballage spéciales ne faisant pas l'objet d'une analyse détaillée.

Notons que, contrairement aux solutés colloïdes, les solutés cristalloïdes se répartissent aussi bien dans l'espace intravasculaire que dans l'interstitium, et qu'ils permettent de corriger aussi bien l'équilibre liquidien que volémique. Leur pouvoir d'expansion volémique et leur demi-vie intravasculaire sont moindres que ceux des solutés colloïdes. En cas de pertes considérables de sang ou de plasma notamment, de très grandes quantités de cristalloïdes doivent être perfusées, donnant ainsi la possibilité de recourir en sus à des solutés colloïdes lorsque les cristalloïdes seuls ne permettent pas de traiter une hypovolémie aiguë de manière adéquate⁸.

5.2.1.1 Situation en matière d'approvisionnement

Les solutions d'électrolytes avec et sans anions métabolisables de code ATC B05BB01 commercialisées en Suisse au moment de l'analyse (juillet-septembre 2020) figurent dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Solutions d'électrolytes avec et sans anions métabolisables de code ATC B05BB01

Code ATC	Produit	Fabricant	Anions métabolisables
B05BB01	Ringer-Acetat	Bichsel	acétate
B05BB01	Ringer-Acetat	Fresenius Kabi	acétate
B05BB01	Ringer-Lactat	Bichsel	lactate
B05BB01	Ringer Lactat (d'après Hartmann)	B. Braun	lactate
B05BB01	Ringer-Lactat	Fresenius Kabi	lactate
B05BB01	Ringer Lactat Bioren	Sintetica	lactate
B05BB01	Ringerfundin	B. Braun	acétate et malate
B05BB01	Plasma Lyte A	Baxter	acétate et gluconate
B05BB01	Solution Ringer	Bichsel	sans ajout d'anions métabolisables, contient une petite quantité d'hydrogénocarbonate
B05BB01	Solution Ringer sans carbonate	B. Braun	sans ajout d'anions métabolisables

⁸ S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, page 32. Disponible sur : https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-020I_S3_Intravasale-Volumentherapie-Erwachsene_2020-10.pdf. L'utilisation de préparations d'HEA est toutefois contre-indiquée, en particulier chez les patients en soins intensifs, raison pour laquelle il est recommandé de recourir à l'albumine humaine ou à des préparations de gélatine en complément aux cristalloïdes, si ceux-ci ne démontrent pas une efficacité suffisante.

5.2.1.2 Analyse de la chaîne d'approvisionnement

La section Dispositifs médicaux de l'AEP a procédé à une analyse approfondie de la chaîne d'approvisionnement des divers fabricants. Les résultats de cette évaluation sont les suivants :

Les solutions d'électrolytes de code ATC B05BB01 sont fabriquées et conditionnées exclusivement en Europe. Le nombre de sites exploitables varie entre 1 et 3, selon le produit et le fournisseur.

Les différents composants des solutions d'électrolytes de code ATC B05BB01 sont, eux aussi, fabriqués en Europe dans une large mesure. Le nombre de sites de production existants varie selon le composant et le fournisseur.

5.2.1.3 Couverture de stock moyenne

La couverture de stock moyenne ne livre qu'un état de la situation au moment de l'analyse. Elle se situe entre 2 et 3 mois pour sept des dix produits analysés. Elle est inférieure pour deux autres produits (entre 1 et 2 mois), et très largement supérieure pour un troisième (>3 mois).

5.2.1.4 Délibération et conclusions

La section Dispositifs médicaux a procédé à une évaluation structurée du risque de sous-approvisionnement (parts de marché, analyse de la chaîne d'approvisionnement et couverture des stocks) et de la nécessité médicale des produits.

Le risque de sous-approvisionnement est considéré comme moyen pour la plupart des produits. La nécessité médicale des solutions équilibrées est jugée élevée.

La section Dispositifs médicaux recommande de soumettre les solutions électrolytiques de code ATC B05BB01 à l'**obligation de notifier**.

5.2.2 Solutions de chlorure de sodium de code ATC B05BB01 Electrolytes

Avant le développement de solutions de perfusion équilibrées comme le Ringer lactate ou le Ringer acétate, le NaCl 0,9 % était le produit de référence pour la substitution volémique. Actuellement, il est de moins en moins utilisé à des fins d'expansion volémique, car sa teneur en électrolytes ne correspond pas à celle du plasma (il contient des ions sodium et chlorure, mais pas de potassium, ni de calcium ou de magnésium) ; il ne contient pas non plus de précurseurs du bicarbonate comme l'acétate ou le malate, qui ont l'avantage de limiter les modifications acido-basiques. Le NaCl 0,9 %, en particulier lorsqu'il est administré en grandes quantités, peut favoriser une acidose hyperchlorémique (due à la teneur élevée en chlorure et à l'absence de précurseurs de bicarbonate comme système tampon). Son utilisation n'est donc aujourd'hui plus indiquée pour la thérapie liquidienne intraveineuse et de substitution volémique.

En dehors de cette indication, les solutions de chlorure de sodium restent très importantes, par exemple comme solution véhiculaire. Du point de vue de l'approvisionnement, le NaCl a connu des perturbations répétées au cours des dernières années, tout comme les solutions équilibrées d'électrolytes mentionnées à la section précédente. En outre, les solutions de chlorure de sodium, comme les solutions équilibrées d'électrolytes, font également partie du code ATC (B05BB01) Electrolytes. Il serait difficile de répartir le code ATC B05BB01 Electrolytes en fonction de la recommandation relative à la notification obligatoire, car les différentes compositions des solutions équilibrées d'électrolytes devraient alors être énumérées dans l'ordonnance. En raison de son importance en tant que solution véhiculaire et du risque d'approvisionnement comparable des solutions de chlorure de sodium, la décision a donc été prise de

recommander la **notification obligatoire** pour l'intégralité des produits de code ATC B05BB01 Electrolytes.

5.3 Solutions colloïdales pour perfusion

Les solutions colloïdales contiennent des macromolécules telles que des glucides (HEA, p. ex.) ou des protéines (gélatine ou albumine humaine, p. ex.). Contrairement aux cristalloïdes, les colloïdes ne peuvent pas diffuser librement à travers les membranes capillaires, ce qui explique qu'ils restent plus longtemps dans le système vasculaire. Les colloïdes exercent une pression oncotique et sont, de ce fait, hydrophiles. On peut faire la distinction entre les colloïdes produits naturellement par l'organisme (albumine humaine) et les colloïdes de synthèse (HEA et gélatine)⁹.

Comme évoqué précédemment, l'utilisation des colloïdes est remise en question depuis plusieurs années. L'augmentation des risques de perturbation de la fonction rénale et de décès chez les patients atteints de sepsis ou de maladies critiques après l'administration de solutions d'HEA mise en évidence dans des essais cliniques randomisés de grande envergure a conduit en 2012 l'Agence européenne des médicaments (EMA) à ouvrir une procédure de pharmacovigilance concernant l'utilisation de l'hydroxyéthylamidon et à procéder à une réévaluation de la sécurité de ces produits. Des restrictions d'utilisation ont été définies en 2014, l'utilisation de solutions pour perfusion à base d'HEA dans le traitement de l'hypovolémie n'étant plus autorisée que si l'administration de solutions cristalloïdes seules s'avère insuffisante. En outre, de nouvelles contre-indications ont été référencées pour les patients atteints de sepsis, en état critique, souffrant d'une insuffisance rénale ou suivant un traitement de substitution rénale. À partir de 2018, ces spécialités ont été en outre soumises dans l'UE et en Suisse à un programme d'accès contrôlé limitant la distribution des solutions d'HEA pour perfusion aux hôpitaux accrédités ou aux spécialistes ayant suivi une formation¹⁰.

Aucune formation spécifique n'est en revanche requise pour l'utilisation de préparation à base de gélatine. Ces dernières sont indiquées en cas d'hypovolémie aiguë, d'hypotension (lors d'anesthésies proches de la moelle épinière, p. ex.), de circulation extracorporelle (amorçage de machines cœur-poumon, p. ex.) et d'hémodilution normovolémique aiguë. Les données actuelles ne permettent pas de se prononcer sur la sécurité d'utilisation des préparations à base de gélatine, mais il semble qu'elles aient notamment des effets indésirables sur la fonction rénale et la coagulation similaires à ceux des préparations à base d'HEA. Il est néanmoins établi que les solutions de gélatine présentent une incidence plus élevée de réactions anaphylactoïdes¹¹.

Selon la recommandation S3 de la Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen), la substitution volémique chez les patients en soins intensifs doit se faire en principe au moyen de solutions cristalloïdes. Selon la recommandation, l'utilisation de colloïdes (gélatine ou albumine humaine) ne peut être envisagée qu'en cas d'hypovolémie aiguë, lorsque la seule administration de cristalloïdes ne suffit pas. Les préparations à base d'HEA sont contre-indiquées chez les

⁹ Cf. Peter H. Tonner, Lutz Hein (éd.) : Pharmakotherapie in der Anästhesie und der Intensivmedizin, 2011, p. 210.

¹⁰ Cf. www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/surveillance-du-marche/health-professional-communication--hpc-/dhpc-hydroxyethylstaerke_hes-haltige_infusionsloesungen.html et la circulaire correspondante de B. Braun et Fresenius Kabi (novembre 2018).

¹¹ C. Moeller et al. : How safe is gelatin ? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin (2016). *J Crit Care* 35 : 75-83. Disponible sur <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27481739/>

patients en soins intensifs, comme mentionné précédemment, et sont à éviter¹². En revanche, dans le traitement péri-interventionnel de l'hypovolémie aiguë, les solutions colloïdales (HEA 130 à 6 % et gélatine) peuvent être utilisées pour l'expansion volémique, en association avec des solutions cristalloïdes¹³. Aucune préférence n'a été émise quant au choix entre les différents solutés colloïdes (albumine humaine, gélatine et HEA) en phase péri-interventionnelle, compte tenu du faible taux d'événement du critère « mortalité » et du manque de données concernant les principaux critères « morbidité » dans la littérature¹⁴. La nécessité de prendre en considération les caractéristiques individuelles des patients (potentiel allergique, lésions rénales préalables, influence sur l'état hémodynamique, comorbidités, etc.), et les aspects spécifiques à l'intervention et à la médecine transfusionnelle est cependant soulignée¹⁵. Les solutions cristalloïdes et colloïdales utilisées doivent toujours être équilibrées.

En ce qui concerne l'utilisation spécifique de l'albumine humaine, on peut se référer aux recommandations transversales de l'Ordre fédéral des médecins en Allemagne (Bundesärztekammer) sur le traitement par composants sanguins et dérivés du plasma¹⁶. Il y est stipulé que l'albumine humaine ne doit pas être utilisée pour la substitution volémique préclinique chez le patient traumatisé¹⁷. En outre, tant que les alternatives thérapeutiques n'ont pas été épousées, le recours à l'albumine humaine pour compenser ou stabiliser l'hémodynamique est déconseillé chez l'adulte en phase péri-opératoire, chez les patients non septiques en état critique et chez les patients brûlés durant les premières 24 heures¹⁸. L'administration d'albumine humaine peut toutefois être envisagée dans le traitement ultérieur des patients brûlés, notamment en cas d'instabilité hémodynamique dans le cadre d'un traitement par cristalloïde approprié ou en cas de besoin liquidien excessif¹⁹. L'utilisation d'albumine humaine est également envisageable chez les patients en état critique, lorsque les cristalloïdes seuls ne permettent pas de traiter une hypovolémie aiguë²⁰. Une solution d'albumine humaine 5 % peut être utilisée en chirurgie cardiaque pour la compensation d'une hypovolémie, à des fins de stabilisation hémodynamique ainsi que pour le pré-remplissage (amorçage) de la machine cœur-poumon²¹. En outre, le traitement par albumine humaine est indiqué dans certains cas d'hypoalbuminémie, par exemple chez les patients atteints conjointement de cirrhose du foie et de péritonite bactérienne, ou cumulant cirrhose du foie et syndrome hépatorénal de type 1²². L'expansion volémique par albumine humaine est également indiquée après la paracentèse d'une quantité d'ascite égale ou supérieure à 5 litres, à raison de 6-8 g par litre d'ascite²³.

Selon la SSMI et la SSMUS consultées dans le cadre de cette analyse, l'utilisation des colloïdes à des fins d'expansion volémique est à présent plutôt rare. La SSMUS retient ainsi que les colloïdes sont controversés et leur utilisation le plus souvent écartée. Il convient toutefois de souligner que les sociétés de médecine ont priorisé l'albumine humaine sur le plan médical

¹² S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, recommandations 3b-1, 3b-2, 3b-3, p. 32. Disponible sur : https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-020l_S3_Intravasale-Volumentherapie-Erwachsene_2020-10.pdf

¹³ Ibid. recommandation 3a-1, p. 27.

¹⁴ Ibid. constat S-4, p. 35.

¹⁵ Ibid., recommandation 4a-3, p. 39.

¹⁶ Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. GesamtNovelle 2020. Version adoptée le 21 août 2020 par le comité de la Bundesärztekammer sur recommandation du conseil scientifique. Disponible sur : https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-GesamtNovelle_2020.pdf

¹⁷ Ibid. p. 99s.

¹⁸ Ibid. p. 97-99.

¹⁹ Ibid. p. 99.

²⁰ Ibid. p. 98.

²¹ Ibid. p. 100.

²² Ibid. p. 104s. Chez les patients atteints de cirrhose du foie et de syndrome hépatorénal de type 1, l'utilisation d'albumine humaine doit être associée à l'administration de terlipressine.

²³ Ibid. p. 106.

par rapport aux préparations à base d'HEA ou de gélatine, car elles la jugent notamment utile pour la substitution volémique en cas de perte élevée de sang ou de plasma et d'hypoalbuminémie.

5.3.1 Situation en matière d'approvisionnement

Dans la catégorie des solutions colloïdales, qui regroupe des solutions pour perfusion de nature très diverse, on peut faire la distinction entre les colloïdes de synthèse et l'albumine. Les colloïdes de synthèse que l'on trouve sur le marché sont des préparations à base de gélatine ou d'HEA. Les préparations à base de dextrane ne sont pas commercialisées en Suisse. En ce qui concerne l'albumine humaine, les produits autorisés sur le marché suisse sont disponibles en trois concentrations différentes (5%, 20%, 25%) ; à noter toutefois que l'albumine d'une concentration de 25% n'était pas commercialisée au moment de l'analyse (janvier 2020). Les colloïdes autorisés sur le marché au début de l'année 2020 figurent dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4 : Solutions colloïdales

Code ATC	Principe actif	Produit	Fabricant
B05AA01	Albumine	Albumin Biostest 5%	Biostest
B05AA01	Albumine	Albumin CSL 5%	CSL Behring
B05AA01	Albumine	Albunorm 5%	Octapharma
B05AA01	Albumine	Albumin Biostest 20%	Biostest
B05AA01	Albumine	Albumin CSL 20%	CSL Behring
B05AA01	Albumine	Albunorm 20%	Octapharma
B05AA01	Albumine	Uman Albumin Kedrion 20%	Kedrion Swiss Sarl
B05AA01	Albumine	Uman Albumin Kedrion 25%	Kedrion Swiss Sarl
B05AA06	Gélatine	Physiogel balanced 4%	B. Braun Medical
B05AA07	Hydroxyéthylamidon	Tetraspan 6 % (HEA 130/0,42)	B. Braun Medical
B05AA07	Hydroxyéthylamidon	Voluven 6 % balanced (HEA 130/0,4)	Fresenius Kabi
B05AA07	Hydroxyéthylamidon	Venofundin 6 % (HEA 130/0,42)	B. Braun Medical

Le produit Venofundin est retiré de l'assortiment selon les informations de B. Braun. Il a donc été écarté de l'analyse.

Aucun produit à base de dextrane (code ATC B0AA05, expandeurs volémiques à base de sucre) n'est actuellement autorisé sur le marché suisse.

5.3.2 Analyse de la chaîne d'approvisionnement

La section Dispositifs médicaux de l'AEP a procédé à une analyse approfondie de la chaîne d'approvisionnement des divers fabricants et produits. Les résultats de cette évaluation sont les suivants²⁴:

- La fabrication des principes actifs a lieu en Europe pour tous les produits. L'un des sites de production complémentaires (back-up) pour la production des principes actifs se trouve en dehors de l'Europe.
- En ce qui concerne la fabrication des principes actifs, il existe des sites de production complémentaires (back-up) pour près de 50% des produits.
- Pour la moitié des produits, il existe un site de production complémentaire (back-up) pour la galénique et le conditionnement.

5.3.3 Couverture de stock moyenne

La couverture de stock moyenne ne livre qu'un aperçu de la situation au moment de l'analyse. Il apparaît cependant clairement que les couvertures de stock moyennes de tous les colloïdes, qui sont d'au moins 4 mois, sont très élevées.

5.3.4 Délibération et conclusions

La section Dispositifs médicaux a procédé à une évaluation structurée du risque de sous-approvisionnement et de la nécessité médicale des produits.

Les solutions d'albumine présentent un risque de sous-approvisionnement moyen, et une nécessité médicale élevée. La section Dispositifs médicaux recommande par conséquent de soumettre les produits de code ATC B05AA01 (albumine) à l'**obligation de notifier**.

Les solutions à base de gélatine et les solutions à base d'HEA présentent un risque de sous-approvisionnement moyen. La nécessité médicale est également considérée comme moyenne ; la matrice de risque utilisée accordant une importance bien plus grande à l'indication qu'au type de produit. Etant donné que les produits à base de gélatine et les solutions à base d'HEA occupent une place moins importante dans la thérapie, l'Approvisionnement économique du pays ne recommande **pas de mesures supplémentaires** pour les préparations à base de gélatine (code ATC B05AA06) et les préparations à base d'HEA (code ATC B05AA07).

²⁴ Les produits qui n'étaient pas vendus en Suisse au moment de l'analyse (janvier 2020) n'ont pas été pris en compte.

6 Récapitulatif

La section Dispositifs médicaux de l'Approvisionnement économique du pays recommande de soumettre à une obligation de notifier :

Code ATC	Principe actif / Dénomination selon le code ATC
B05AA01	Albumine
B05BB01	Électrolytes