



Solutés de remplissage

Pharmacologie et Caractéristiques

Dr Julien COQUIN
Service d'Anesthésie et de Réanimation Digestive
Hôpital du Haut-Lévêque
CHU de Bordeaux

DESAR - Février 2012

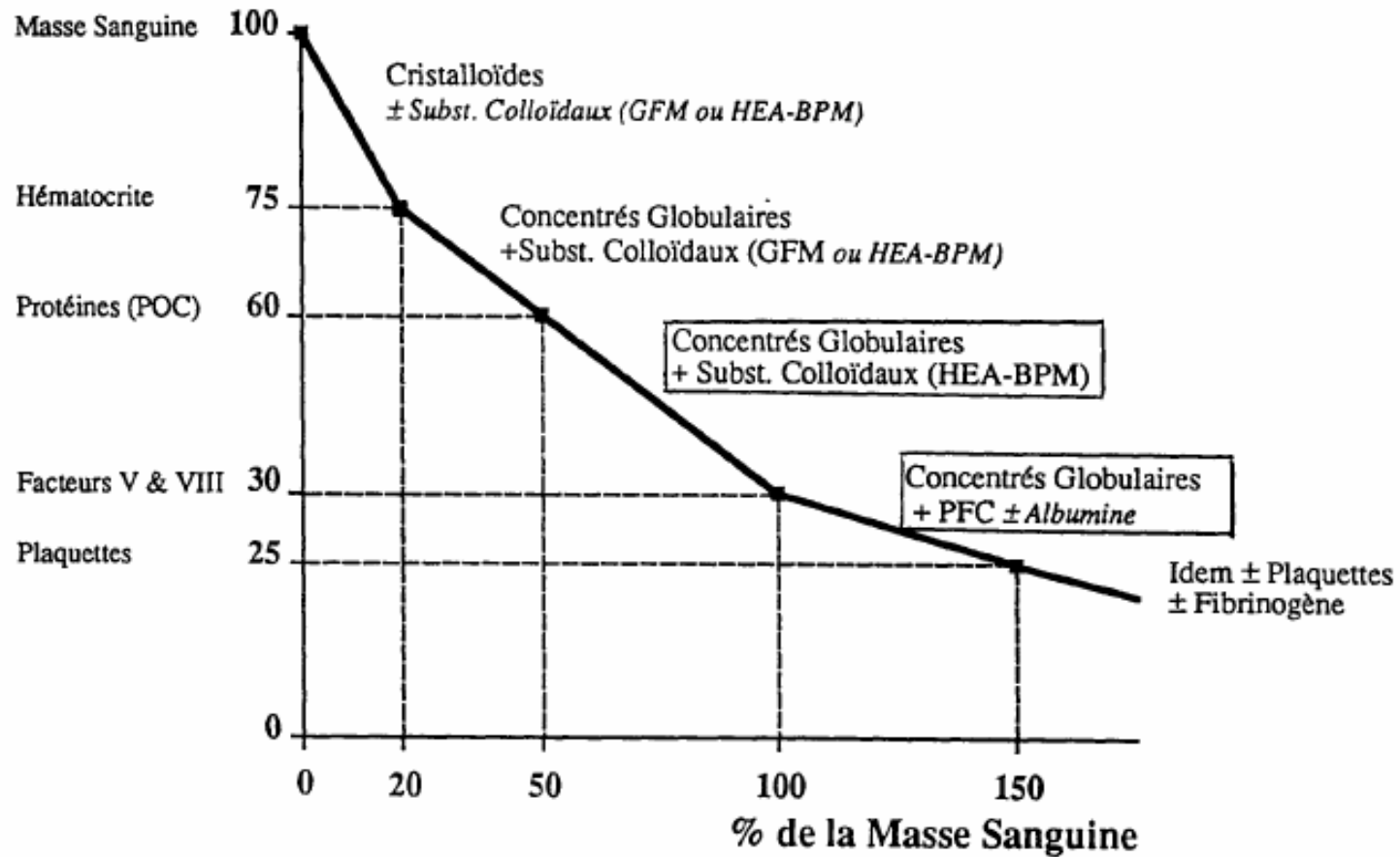
Introduction

- Objectif d'un remplissage : normaliser la volémie
- Produits disponibles :
- Cristalloïdes
 - SSI, SSH, RL, ISOFUNDINE
- Colloïdes
 - naturels: albumine
 - synthétiques: gelatine, HEA, dextrans

Choix d'un soluté dépend de :

- Critères quantitatifs
 - Pertes
 - Etat cardiovasculaire
 - Permeabilité capillaire
- Critères qualitatifs
 - Pression oncotique
 - Œdèmes
 - Equilibre acido-basique
 - Troubles hydroélectrolytiques
 - Troubles hémostasie
 - Anomalies cérébrales

% de la Normale



Rappels

- Osmolarite: nombre de particules dans 1 litre de solution
- Pression oncotique: pression osmotique exercee par des molecules en suspension dans un liquide

Pharmacologie des solutés de remplissage

Solutés de remplissage

- L'efficacité est fonction :
 - Du volume de distribution,
 - De tonicité (\neq osmolarité)
 - Du pouvoir oncotique.

Conception/opposition classique :

- Cristalloïdes : Faible pouvoir d'expansion (20 %)
Peu effets secondaires
- Colloïdes : Bon pouvoir d'expansion (80 - 120 %)
Effets secondaires certains

REPLISSAGE VASCULAIRE : EFFICACITE DES SOLUTES

	Augmentation du volume plasmatique (ml)	Volume perfusé (ml)	Modification du V° interstitiel (ml)	Augmentation secteur cellulaire (ml)
Alb 5 %	1000	1000		
Alb 25 %	1000	250	- 750	
SG 5 %	1000	14000	+ 3700	9300
Ringer/SSI	1000	4700	+ 3700	
HEA 6 %	1000	800		

*Zornow New Horiz 1995
RPC - ANDEM 1997*

Solutés de remplissage

CRISTALLOIDES

- Isotoniques
 - *Ringer Lactate*
 - *Sérum salé*
Isotonique
- Hypertoniques

COLLOIDES

- Naturel
 - *Albumine*
- Synthèse
 - *Dextrans*
 - *Gélatines*
 - *Hydroxyéthylamidons*

Solutés de remplissage

CRISTALLOIDES

- Isotoniques
 - *Ringer Lactate*
 - *Sérum salé*
Isotonique

Composition des solutés cristalloïdes classiques

Ions (mmol/l)	Plasma	SSI	Ringer lactate	SSH 7,5%
Na +	142	154	130	1275
K+	5		4	
Cl+	103	154	108	1275
Ca ⁺⁺	2,5		0,91	
Mg ⁺⁺	1			
HCO ₃ ⁻	27			
Lactate	2		27,6	

Sérum salé isotonique (SSI)

- Ou « sérum physiologique »
 - Il est tout sauf physiologique!!!
 - NaCl à 9‰ soit
 - Na⁺ 154 mmol/l
 - Cl⁻ 154 mmol/l

Composition des solutés cristalloïdes classiques

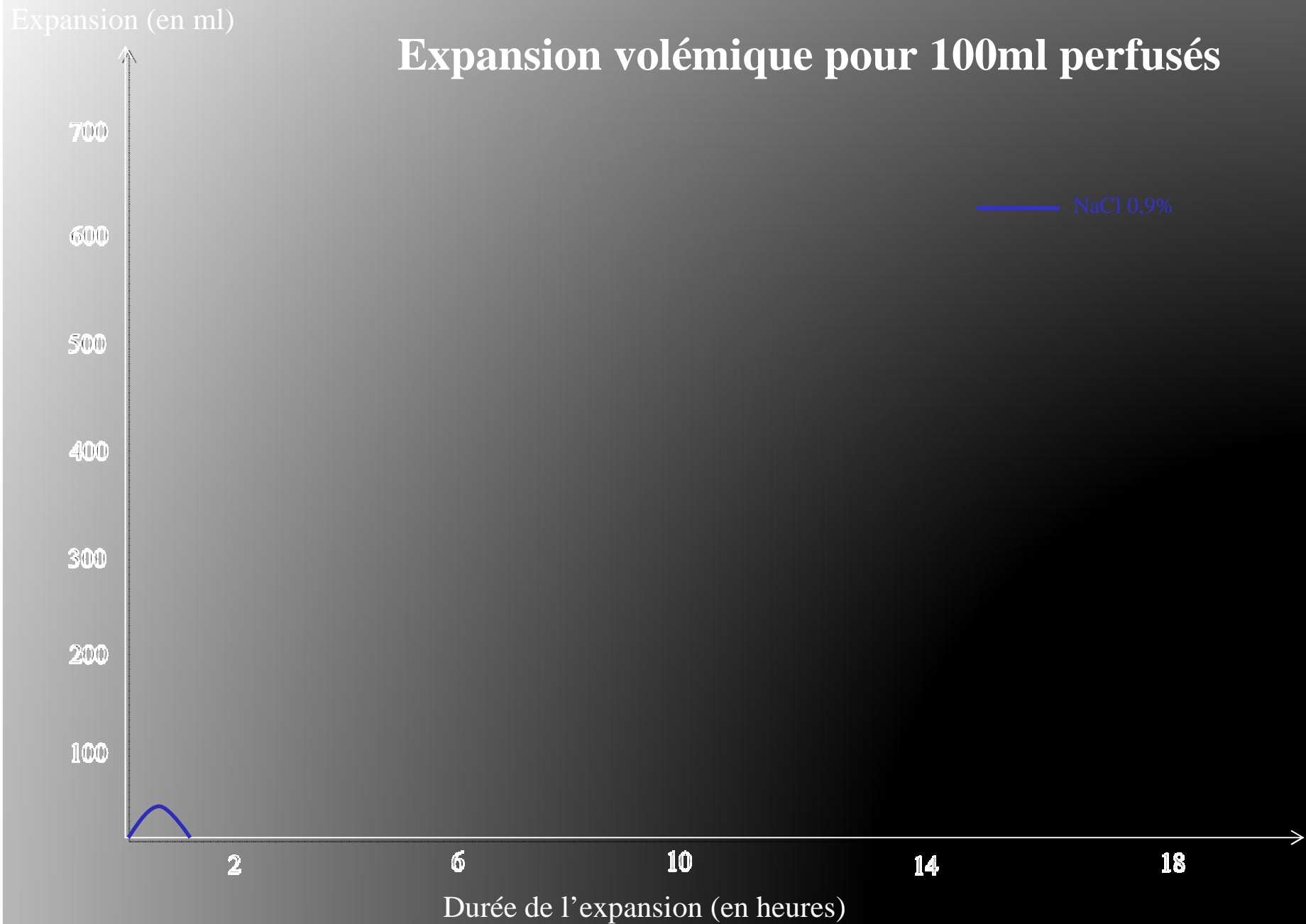
Ions (mmol/l)	Plasma	SSI	Ringer lactate	SSH 7,5%
Na +	142	154	130	1275
K+	5		4	
Cl+	103	154	108	1275
Ca ⁺⁺	2,5		0,91	
Mg ⁺⁺	1			
HCO ₃ ⁻	27			
Lactate	2		27,6	

Sérum salé isotonique (SSI)

- Ou « sérum physiologique »
 - Il est tout sauf physiologique!!!
 - NaCl à 9‰ soit
 - Na⁺ 154 mmol/l
 - Cl⁻ 154 mmol/l
 - Osmolarité = 308mmol/l (Osmolarité plasmatique = 285 – 295 mmol/l)
 - pH = 6,35

➔ Hypertonique, acide et très hyperchlorémique

Expansion volémique pour 100ml perfusés



Ringer Lactate

- Composition:
 - Na 130 mmol/L
 - K 5-6 mmol/L
 - Ca 2 mmol/L
 - Cl 111 mmol/L
 - lactate 28 mmol/L

Composition des solutés cristalloïdes classiques

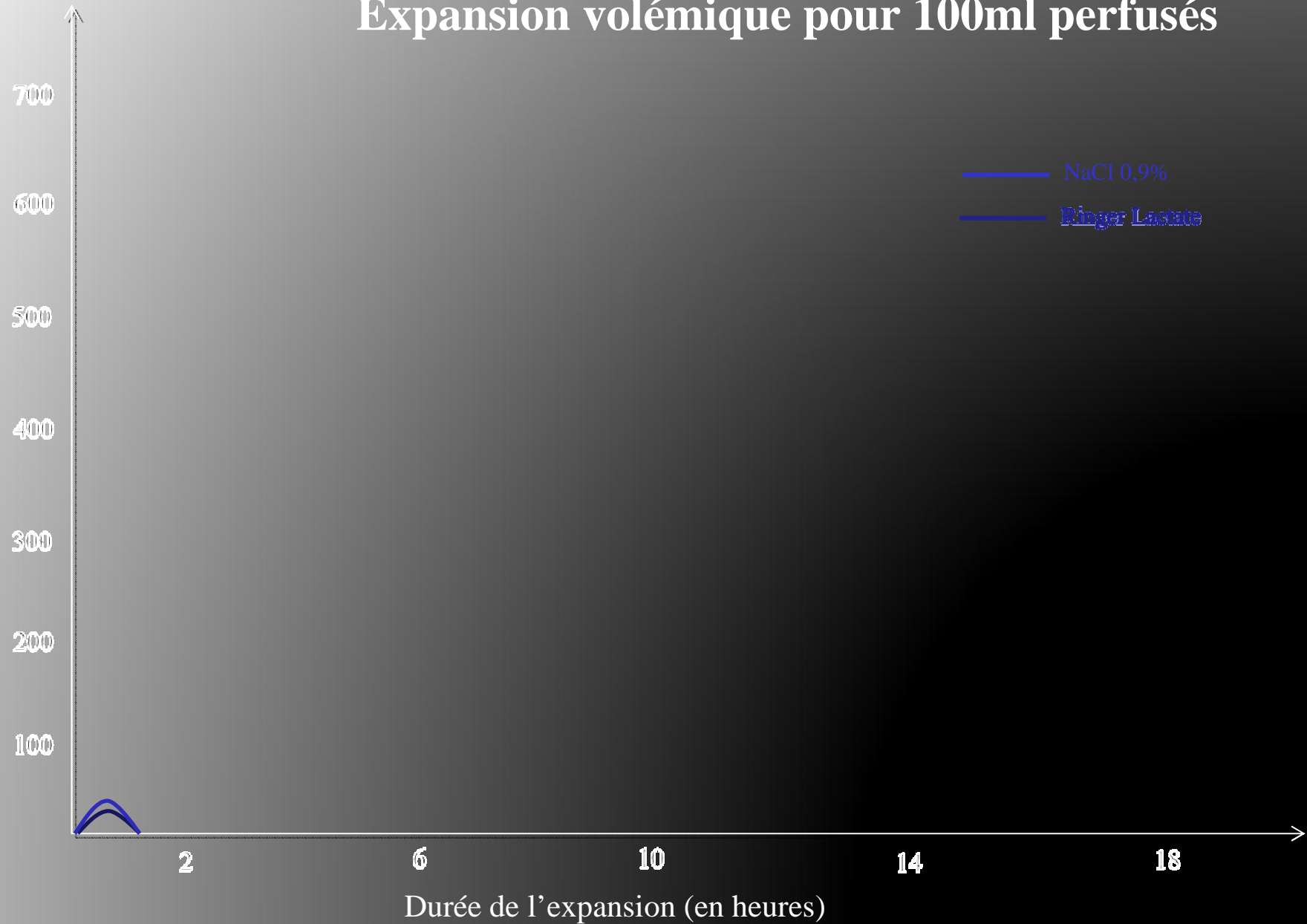
Ions (mmol/l)	Plasma	SSI	Ringer lactate	SSH 7,5%
Na +	142	154	130	1275
K+	5		4	
Cl+	103	154	108	1275
Ca ⁺⁺	2,5		0,91	
Mg ⁺⁺	1			
HCO ₃ ⁻	27			
Lactate	2		27,6	

Ringer Lactate

- Composition:
 - Na 130 mmol/L
 - K 5-6 mmol/L
 - Ca 2 mmol/L
 - Cl 111 mmol/L
 - lactate 28 mmol/L
- Osmolarite: 280 mOsmol/L
- Apport acide minime
- Expansion faible: 25 %
- Duree d'action: 1-2 heures
- E2 : œdèmes, diminue pression oncotique

Expansion volémique pour 100ml perfusés

Expansion (en ml)



ISOFUNDINE®

Composition :

- Na : 140 mmol/l
 - K : 4 mmol/l
 - Ca : 2.5 mmol/l
 - Mg : 1 mmol/l
 - Cl : 127 mmol/l
 - Acetate : 24 mmol/l
 - Malate : 5 mmol/l
-
- Osmolarite : 304 mOsmol/l

Composition des solutés cristalloïdes classiques

Ions (mmol/l)	Plasma	SSI	Ringer lactate	ISOFLUIDINE®
Na +	142	154	130	140
K+	5		4	4
Cl+	103	154	108	127
Ca++	2,5		0,91	2,5
Mg++	1			1
HCO ₃ ⁻	27			Acétate 24
Lactate	2		27,6	Malate 5

ISOFUNDINE®

Osmolarite : 304mOsmol/l

- L'acétate et le malate :
 - précurseurs du bicarbonate.
 - ces alcalinisants se métabolisent ensuite en bicarbonate (pour des raisons galéniques, le bicarbonate ne peut pas être mis en solution avec d'autres électrolytes)
 - métabolisés dans les tissus (contrairement au lactate, métabolise dans le foie)
- Maintien de l'équilibre acido basique et hydro-électrolytique
- Expansion faible: 25 %
- Durée d'action: 1-2 heures
- Oedeme, diminue pression oncotique
- CI : hyperkaliémie, hypercalcémie

Les cristalloïdes

Ont-ils des effets néfastes ???

Cristalloïdes = pas une totale innocuité

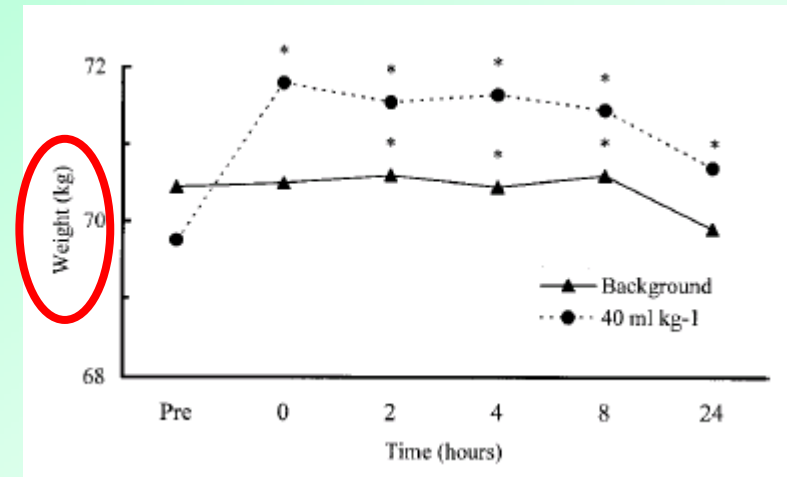
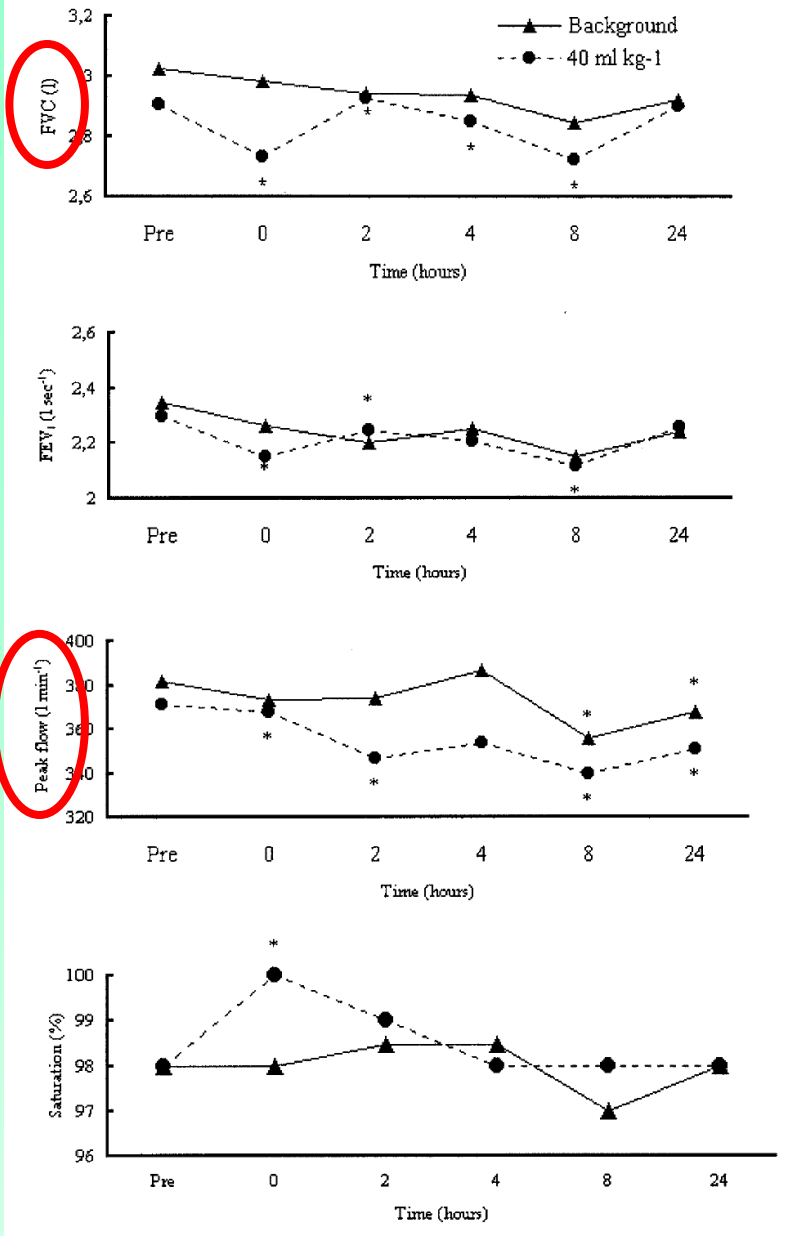
- Fuite capillaire obligatoire
- Œdème interstitiel : trouble perfusion tissulaire
- Syndrome de défaillance multiviscérale

Boldt Br J Anaesth 2000

Haljamae Year book Int Care Emerg med 2000

Effets ventilatoires du remplissage « préventif » chez le volontaire sain.

Holte et al Anesth analg 2003



12 volontaires sains
40 ml/Kg de Ringer lactate

- **Prise de poids ++ persistante > 24 h**
- **Diminution débits et CVF**

Remplissage vasculaire et œdème viscéral

Intraoperative Fluid Restriction Improves Outcome After Major Elective Gastrointestinal Surgery

Girish P. Joshi, MB, BS, MD, FFARCSI

Anesth Analg 2005;101:601-5

Anesthesiology 2008; 109:723-40

A Rational Approach to Perioperative Fluid Management

Daniel Chappell, M.D.,* Matthias Jacob, M.D.,* Klaus Hofmann-Kiefer, M.D.,* Peter Conzen, M.D.,† Markus Rehm, M.D.‡

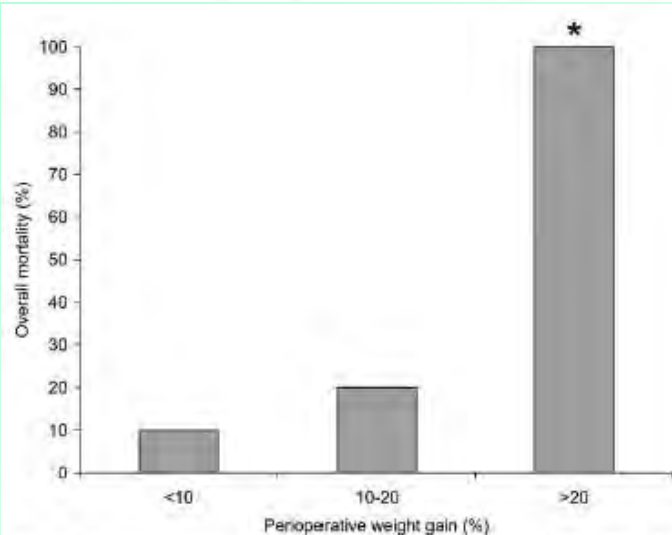
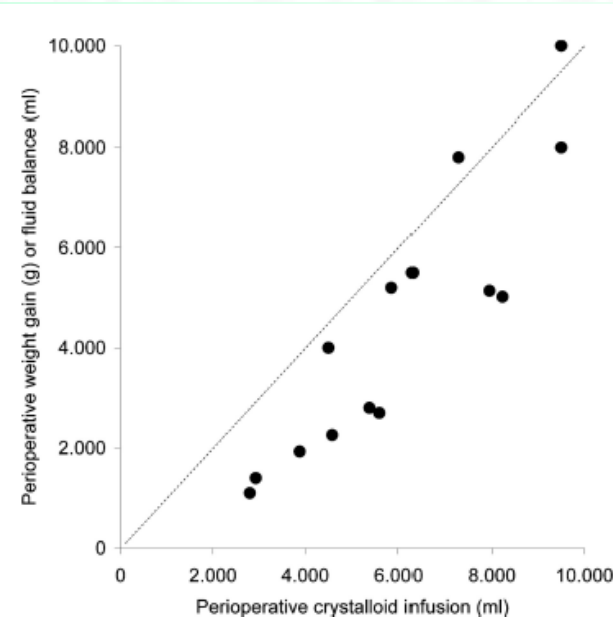


Fig. 2. Perioperative weight gain and mortality of patients. No patient survived if perioperative weight gain was more than 20%.⁷⁴ * $P < 0.008$ versus weight gain less than 10%.



Surcharge hydro sodée et complications post opératoires

Groupe standard : 3 litres et 154 mmol de sodium / j

Groupe « restrictif » : 2 litres; 77 mmol /j

	STD group (n = 10)	Restricted group (n = 10)	p
1 ^{er} gaz	4.0 (4.0 – 5.0)	3.0 (2.0 – 3.0)	0.001
1 ^{ère} selle	6.5 (5.8 – 8.0)	4.0 (3.0 – 4.0)	0.001
Déperfusion	6.0 (4.8 – 6.3)	4.0 (3.8 – 4.0)	0.001
Reprise alimentaire	6.5 (5.5 – 7.0)	4.0 (4.0 – 4.3)	0.002
Durée d'hospitalisation	9.0 (7.8 – 14.3)	6.0 (5.0 – 7.0)	0.001

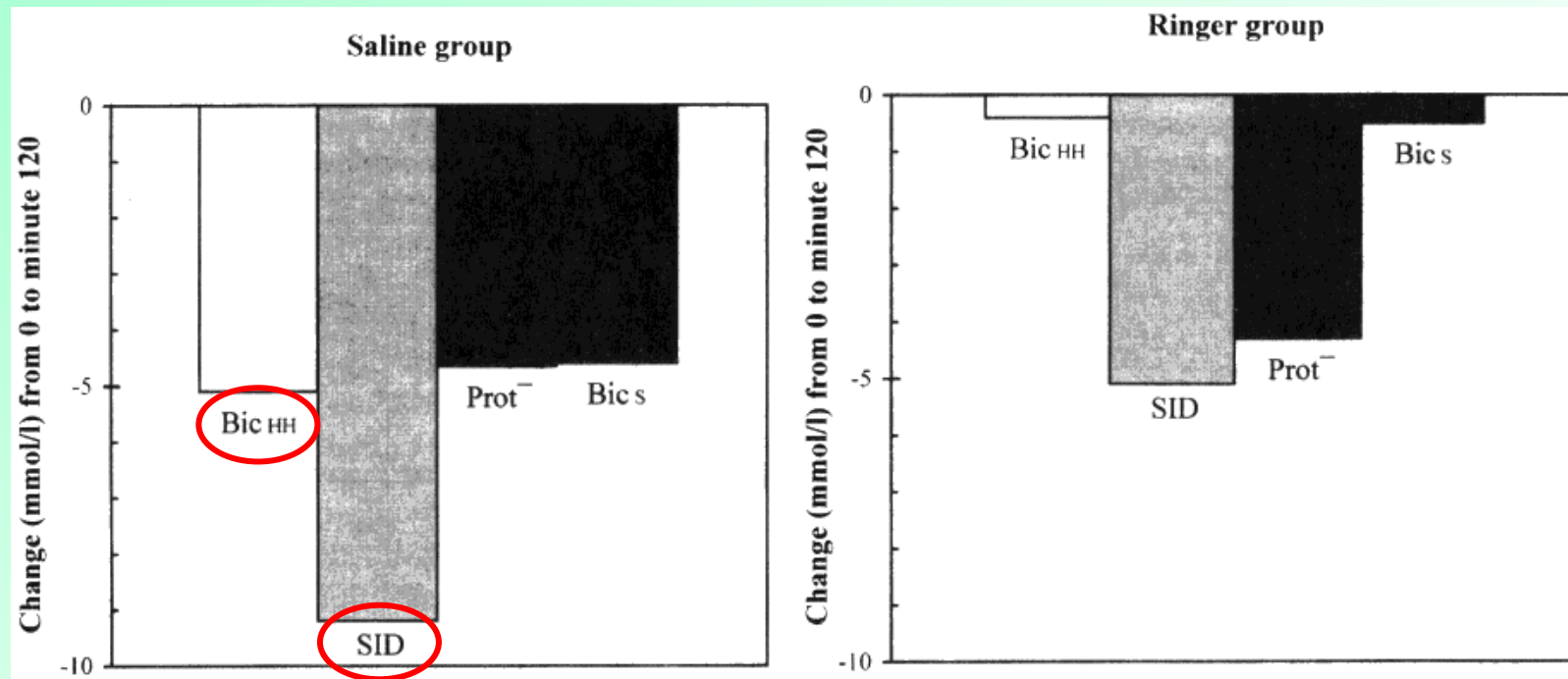
Lobo DN et al. Lancet 2002

Acidose hyperchlorémique et « Sérum physiologique »

Mécanismes :

- Acidose de dilution
- Chute du strong ion difference
- Echanges $\text{Cl}^- / \text{HCO}_3^-$

Ichai et al Crit Care and Shock 2002



Scheingraber et al Anesthesiology 1999

l'acidose hyperchlorémique

- modèle de choc septique murin :
 - diminution survie
 - activation de la réponse pro-inflammatoire

Kellum et al. Chest 2004 ; 125 : 243-8.
- modèle porcin de choc hémorragique :
 - modification de l'hémostase
 - augmentation des pertes sanguines

Kellum et al. Crit Care Med 2002 ; 30 : 300-5.
- altération de la fonction rénale :
 - diminution du débit sanguin rénal
 - Diminution du débit de filtration glomérulaire

Wilcox CS et al. J Clin Invest 1983 ; 71 : 726-35

Acidose hyperchlorémique (due au SSI) en pratique clinique

- Au bloc opératoire :

- troubles mentaux,
- inconfort abdominal,
- nausées et vomissements
- retard de reprise de la diurèse [3].

Blanloeil et al.. Ann Fr Anesth Réanim 2002 ; 21 : 211-20.

- Réanimation :

- confusion avec une acidose lactique (secondaire à l'état de choc avec hypoperfusion)
- sevrage respiratoire difficile (hyperventilation compensatrice)

Sérum salé isotonique (SSI)

- Ou « sérum physiologique »
 - Il est tout sauf physiologique!!!

➔ Hypertonique, acide et très hyperchlorémique

Solutés de remplissage

CRISTALLOIDES

- Isotoniques
 - *Ringer Lactate*
 - *Sérum salé*
Isotonique
- Hypertoniques

COLLOIDES

- Naturel
 - *Albumine*
- Synthèse
 - *Dextrans*
 - *Gélatines*
 - *Hydroxyéthylamidons*

Solutés de remplissage

COLLOIDES

- Naturel
 - *Albumine*
- Synthèse
 - *Dextrans*
 - *Gélatines*
 - *Hydroxyéthylamidons*

Efficacité volémique des différents solutés de remplissage

	Efficacité volémique initiale (pour 100 mL de soluté perfusé)	Durée d'expansion volémique (heure)
CRISTALLOÏDES		
Ringer-Lactate	19	0,5
NaCl 9‰	25	0,5
NaCl 7,5%	300-700	0,5
COLLOÏDES NATURELS		
Albumine 4%	80	6 - 8
Albumine 20%	400	6 - 8
COLLOÏDES DE SYNTHÈSE		
<i>Dextrans</i>		
Rhéomacrodex [®]	140 - 180	4 - 6
Hémodex [®]	100	12 - 24
<i>Gélatines</i>		
Plasmion [®]	80 - 100	3 - 4
Gélofusine [®]	80 - 100	3 - 4
Haemaccel [®]	80 - 100	3 - 4
<i>HEA</i>		
Lomol [®] (1)	150-170	6-8
Elohès [®]	100 - 140	10 - 18
Hestéril [®]	100 - 140	4 - 8

Albumine

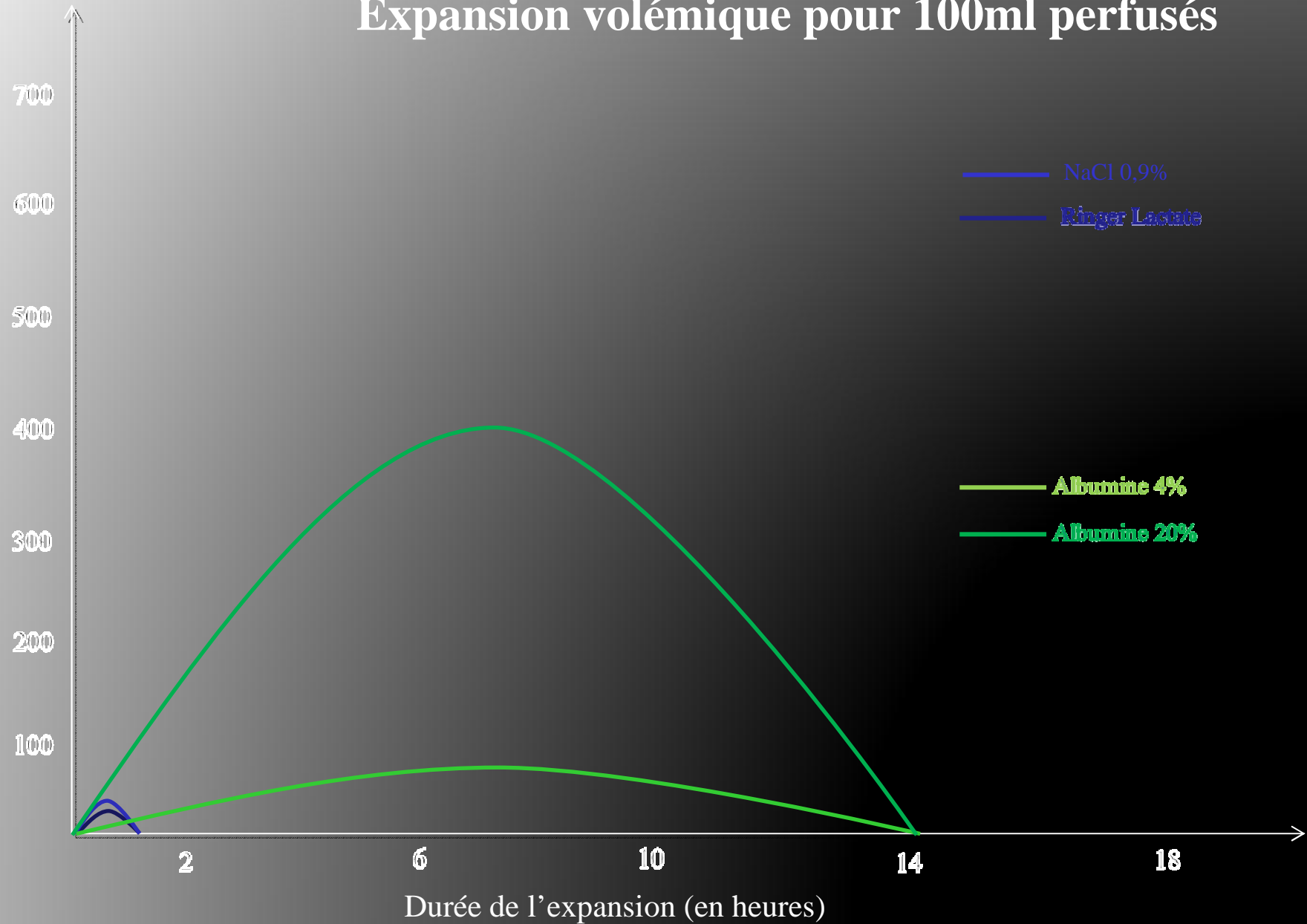
- Seul colloïde d'origine humaine
- Albumine :
 - 55% protéines
 - 70% du pouvoir oncotique
- 2 concentrations:
 - 4% (iso-oncotique)
 - 20% (hyper-oncotique)
- Poids moléculaire : 69000 daltons

- Expansion :
 - Alb 4 %: 80 %
 - Alb 20 %: 300 %
- Duree d'action: 6-8 heures

- EI : Cout, Transmission infectieuse, Anaphylaxie (0,099%), Frissons, θ° .
- indications :
 - Contre-indication aux autres solutes (femme enceinte)
 - Hypoprotidemie severe (<35g/l)
 - Chirurgie hepatique
 - ascite

Expansion volémique pour 100ml perfusés

Expansion (en ml)



Albumine

- Coût élevé
- « Mauvaise presse »
 - Fuite capillaire au cours trauma/sepsis

Hoye et al JAMA 1972

Ernest et al CCM 1999

- Surmortalité de 6 % dans une méta analyse Cockrane (30 études - 1419 patients)

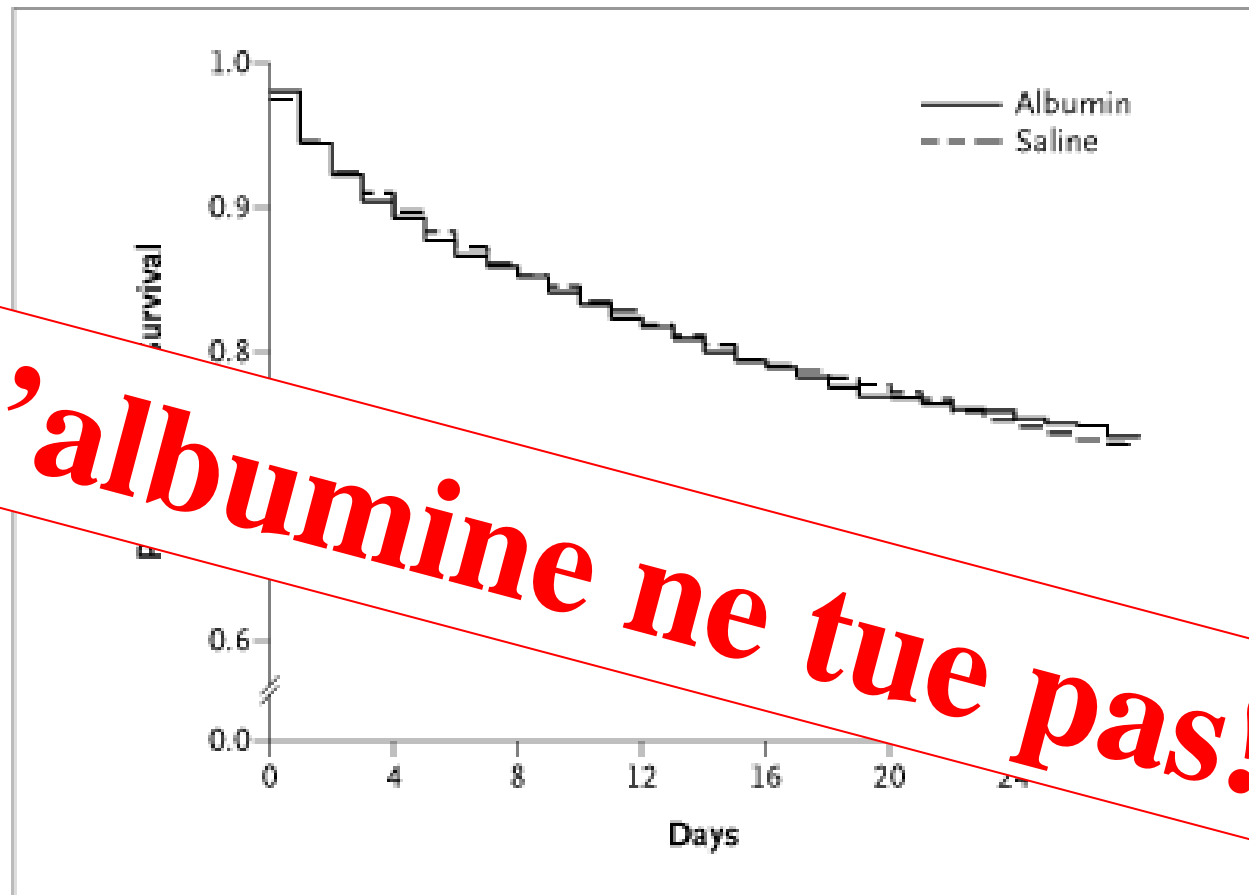
Cochrane Injuries Group albumin reviewers BMJ 1998



ORIGINAL ARTICLE

A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit

2004;350:2247 The SAFE Study Investigators*



L'albumine ne tue pas!!!

The SAFE Study Investigators

Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis

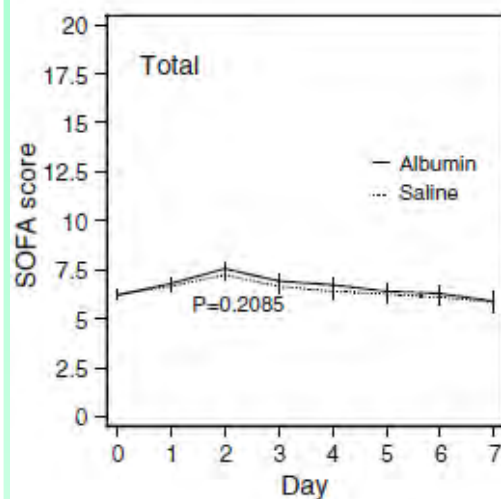


Table 3 Primary and secondary outcomes in patients with severe sepsis

Outcome	Albumin group	Saline group	Odds ratio (95% CI)	Absolute difference (95% CI)	<i>p</i> value
Severe sepsis at baseline	(<i>n</i> = 603)	(<i>n</i> = 615)			
Status at 28 days: no. (%)					
Dead	185 (30.7)	217 (35.3)	0.87 (0.74–1.02)		0.09
Alive in ICU	36 (8.6)	26 (6.5)	1.35 (0.80–2.28)		0.26
Alive in hospital	135 (35.3)	142 (38.2)	0.88 (0.66–1.19)		0.42
Duration of stay in ICU (days)	8.2 ± 7.5	7.5 ± 6.7		–0.69 (–1.49 to 0.11)	0.09
Duration of hospital stay (days)	16.1 ± 9.7	15.6 ± 9.9		–0.47 (–1.58 to 0.63)	0.40
Duration of mechanical ventilation (days ^a)	6.0 ± 7.2	5.4 ± 6.2		–0.56 (–1.31 to 0.20)	0.15
Duration of renal replacement therapy (days ^a)	1.2 ± 3.6	1.0 ± 3.1		–0.28 (–0.66 to 0.09)	0.14

Referent group = saline

Absolute number and percentage for categorical variables, mean ± standard deviation for continuous variables

^a Duration of mechanical ventilation and renal replacement therapy is per group, denominator is all patients in group

whether or not they received mechanical ventilation and renal replacement therapy

Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study*

Marc-Jacques Dubois, MD, FRCPC; Carlos Orellana-Jimenez, MD; Christian Melot, MD, PhD, Msc (Stat); Daniel De Backer, MD, PhD; Jacques Berre, MD; Marc Leeman, MD, PhD; Serge Brimiouille, MD, PhD; Olivier Appoloni, MD; Jacques Creteur, MD, PhD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD, FCCP, FCCM

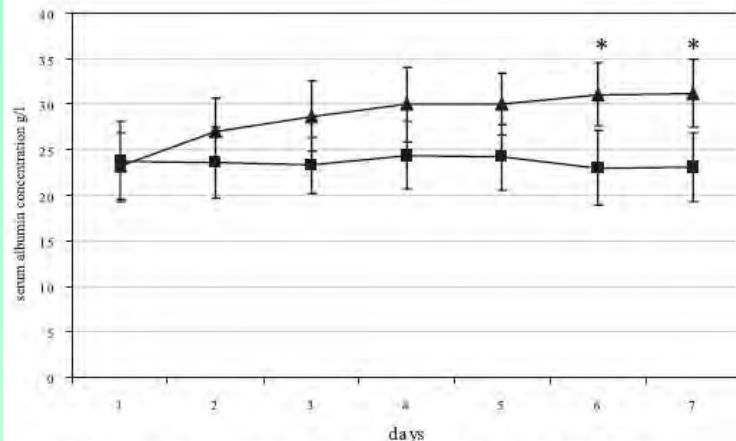


Figure 1. Serum albumin concentration (in g/L \pm SD) from day 1 to day 7. Triangles, albumin group; squares, control group. * $p < .001$.

Crit Care Med 2006 Vol. 34, No. 10

components of the Sequential Organ Failure Assessment score. Diuretic use was identical in both groups, but mean fluid gain was almost three times higher in the control group (1679 ± 1156 vs. 658 ± 1101 mL, $p = .04$). Median daily calorie intake was higher in the albumin than in the control group ($1122 [935-1158]$ vs. $760 [571-1077]$ kcal, $p = .05$).

Conclusions: Albumin administration may improve organ function in hypoalbuminemic critically ill patients. It results in a less positive fluid balance and a better tolerance to enteral feeding.

Table 3. Baseline, last, and delta Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) values in control and albumin groups

	Control Group (n = 50)	Albumin Group (n = 50)	p Value
Baseline SOFA	5.7 ± 0.8	6.3 ± 0.8	.31
Last SOFA	4.6 ± 1.2	4.1 ± 1.1	.65
Delta SOFA	1.4 ± 1.1	3.1 ± 1.0	.03

Last SOFA, SOFA score at day 7 or before if patient discharged or died; delta SOFA, difference between baseline and last SOFA.

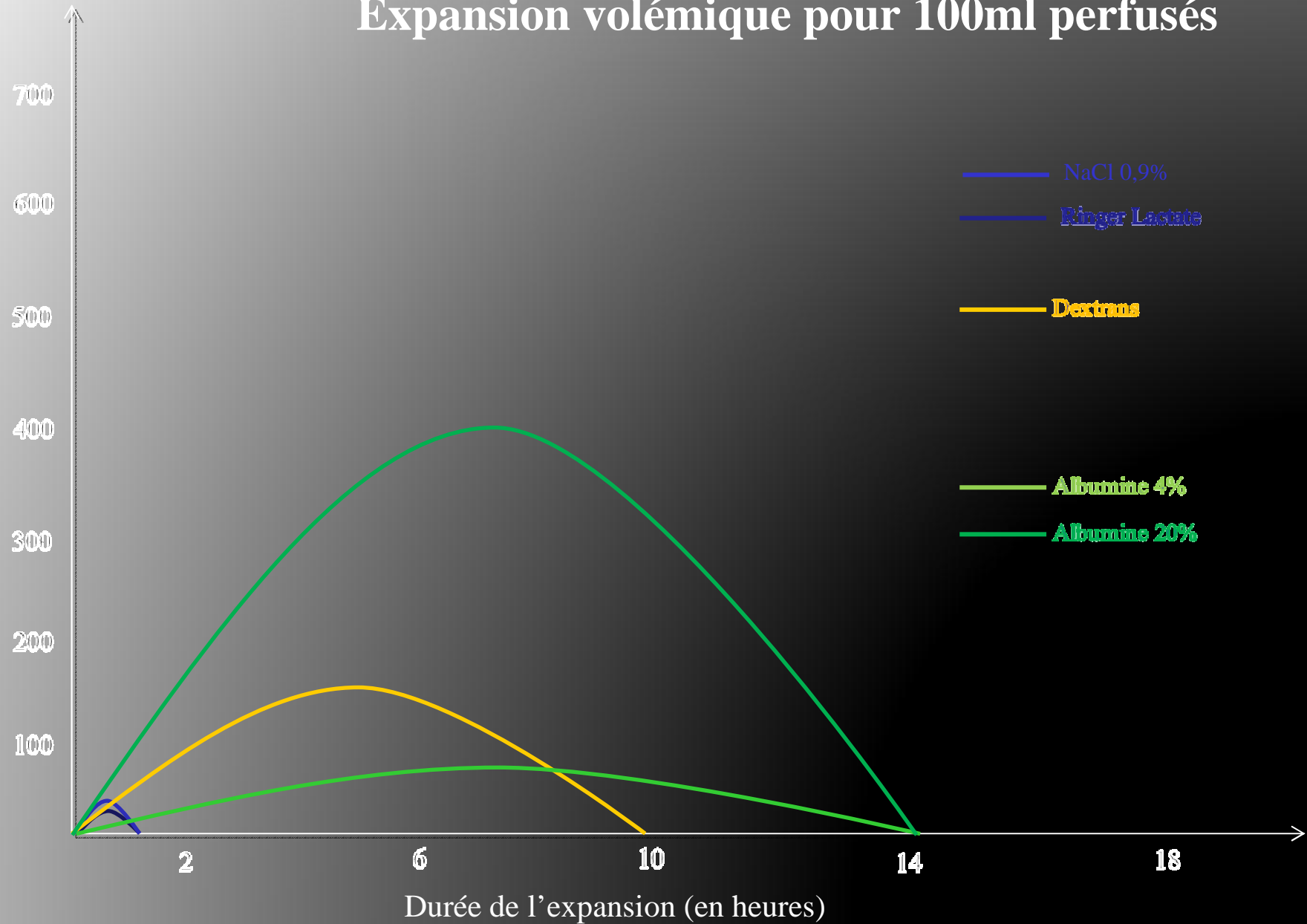
Data are expressed as mean \pm SD.

Dextrans

- *Hémodex*[®]
- *Rhéomacrodex*[®]
- Polysaccharides d'origine bactérienne
- Poids moléculaire: 40 à 70 kDaltons
- Expansion: 100-190 %
- Durée d'action: 4-6 heures
- E2 :
 - Retentissement rénal (atteinte DFG++)
 - Rhéologie : diminution de viscosité
 - Anaphylaxie +++ → Nécessite injection systématique préventive d'un haptène

Expansion volémique pour 100ml perfusés

Expansion (en ml)



Dextrans

- Les dextrans ne sont plus commercialisés en France depuis 2006.
- L'arrêt de leur utilisation au niveau mondial
- grande étude sur la réanimation de la Dengue des enfants avec un choc sévère, :
 - dextran 70 à 6 %,
 - HEA 200/0,5 à 6 %
 - et Ringer Lactate

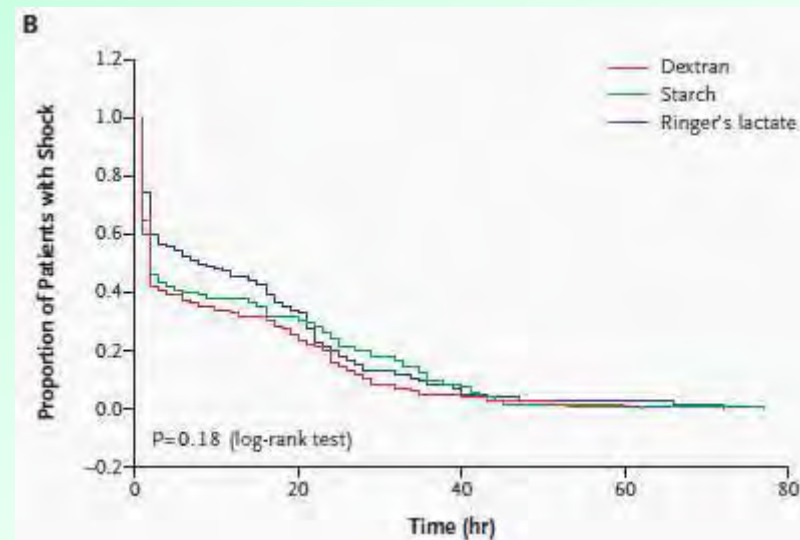
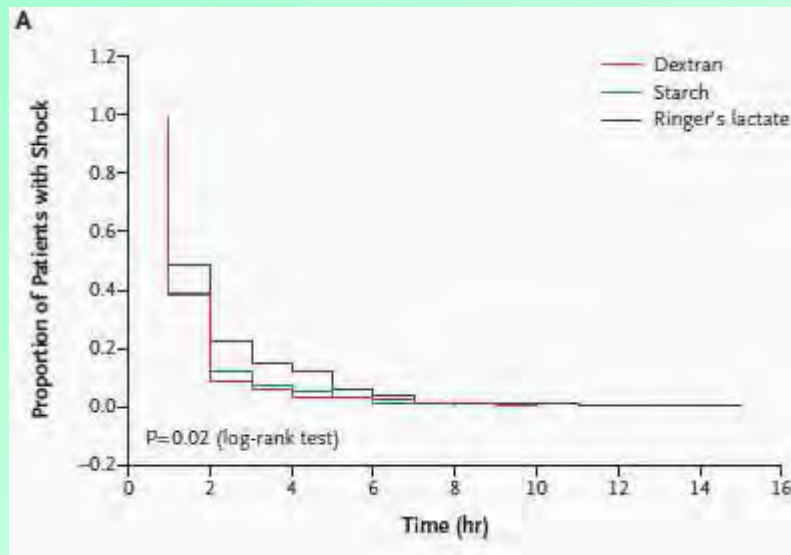
Wills BA et al. N Engl J Med. 2005 ; 353 : 877-89.

Comparison of Three Fluid Solutions for Resuscitation in Dengue Shock Syndrome

Bridget A. Wills, M.R.C.P., Nguyen M. Dung, M.D., Ha T. Loan, M.D., Dong T.H. Tam, M.D., Tran T.N. Thuy, M.D., Le T.T. Minh, M.D., Tran V. Diet, M.D., Nguyen T. Hao, M.D., Nguyen V. Chau, M.D., Kasia Stepniewska, Ph.D., Nicholas J. White, F.R.C.P., and Jeremy J. Farrar, F.R.C.P.

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 SEPTEMBER 1, 2005 VOL. 353 NO. 9

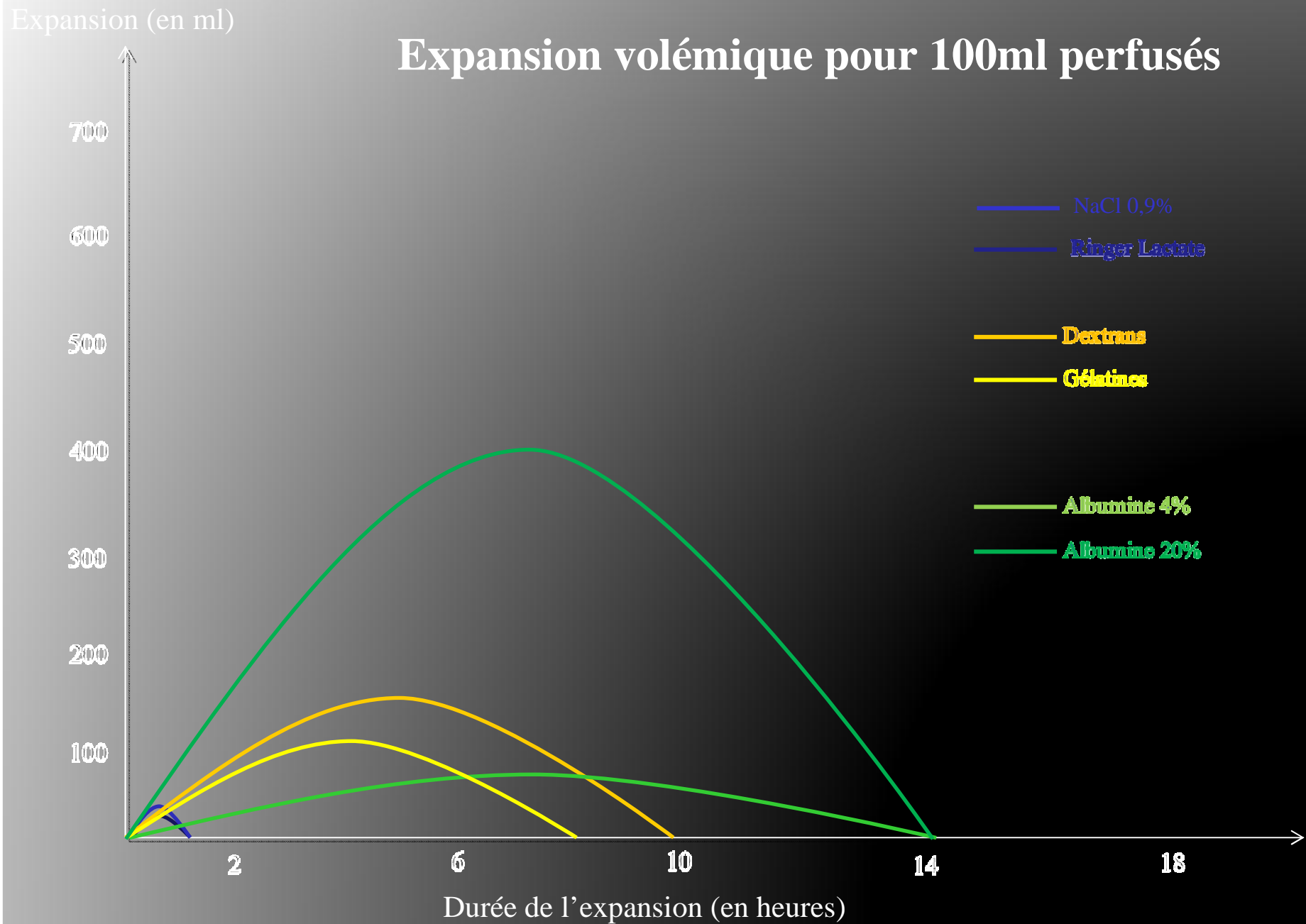


→ les résultats avec les deux colloïdes, sont identiques en dehors des effets secondaires plus importants avec le dextran

Gélatines

- *Plasmion*[®]
- *Gélofusine*[®]
- Premiers colloïdes de synthèse
- Polypeptides obtenus par hydrolyse du collagène osseux du bœuf
- « gélatines à fluides modifiées »
- PM: 35000 Daltons
- Excipients: RL ou Serum sale isotonique
- Pouvoir oncotique proche du plasma.
- Expansion : environ 80 % du volume (passage rapide dans l'espace interstitiel)
- Durée d'action : 4 h
- Élimination essentiellement rénale
- E2 : Transmission infectieuse, Anaphylaxie

Expansion volémique pour 100ml perfusés



HydroxyEthylAmidons (HEA)

- *Hesteril*[®] - *HEAfusine*[®]
- *Voluven*[®] - *Restorvol*[®]
- polysaccharides naturels (groupements hydroxyethyls)
- amidons de maïs ou de pommes de terre
- hydroxyéthylation = substitution sur les molécules de glucose des groupements hydroxyles par des radicaux hydroxyéthyl-éthers
 - permet de ralentir l'hydrolyse, stabiliser la solution,
 - réduire sa viscosité et augmenter sa solubilité aqueuse.

HydroxyEthylAmidons (HEA)

- *Hesteril*[®] - *HEAfusine*[®]
 - *Voluven*[®] - *Restorvol*[®]
 - Caractérisés par :
 - Concentration (%)
 - poids moléculaire en poids (PMp) en kDa
 - leur taux de substitution molaire (TSM) = rapport molaire des concentrations d'hydroxyéthyl et de glucose
 - traduit la résistance à l'hydrolyse par l'alpha-amylase responsable du catabolisme de l'HEA.
 - Rapport C2/C6 :
 - Les groupements hydroxyéthyl peuvent être portés sur les différents carbones de la molécule de glucose (not. en C2 et C6)
 - L'activité de l'alpha-amylase est aussi conditionnée par la position du groupement hydroxyéthyl sur les molécules de glucose en C2 et en C6
 - l'hydroxyethylation en C2 offre la plus grande résistance à la dégradation enzymatique
- PM élevé + TSM élevé + C2/C6 élevé = ↑ persistance vasculaire et accumulation

Caractéristiques comparées des différents HEA

	PM (KDa)	C° (%)	TSM	Rapport C2/C6
VOLUVEN®	130	6	0.4	9/1
HESTERIL®	200	6	0.5	5/1
ELOHES®	200	6	0.6	9/1
HEAFUSINE®	200	6 ou 10	0.5	6/1
	Haut : 450-480 Moyen : 200 Bas : 70-130		Élevé : 0,62-0,70 Bas : 0,45-0,58	Élevé : > 8 Bas : < 8

HEA 130/0,4 (Voluven[®], Restorvol[®])

- expansion volémique identique au HEA 200/0,5 (l'effet d'expansion dépend du nombre de molécules et non de leur taille)
Boldt J. Anesth Analg 2009
- La métabolisation initiale rapide → nombre important de molécules
→ pouvoir oncotique plus grand
- le ralentissement lié au C2/C6 élevé (9 pour le Voluven[®] versus 5 pour l'HEA 200/0,5) permet la persistance de l'effet de remplissage vasculaire pendant au moins 6h.
- En clinique l'équivalence thérapeutique des 2 types d'HEA est démontrée
Sander O et al. Acta Anaesthesiol Scand 2003

Colloïdes

Effets néfastes

Hémostase

- tous les solutés de remplissage sont responsables d'une hypocoagulabilité pour des hémodilutions supérieures à 50 %
- hémodilutions comprises entre 10 et 30 % une hypercoagulabilité modérée est notée avec les cristalloïdes
- L'acidose hyperchlorémique secondaire à l'utilisation du SSI perturbe les paramètres mesurés au thrombo-élastogramme (TEG)
Blanloeil et al. Ann Fr Anesth Réanim 2002

- Dextrans :
 - Induction d'un Sd de Willebrand de type 1
 - Augmentation du temps de saignement
 - Fragilisation du caillot
 - CONTRE-INDIQUÉ si trouble de hémostase, ttt anticoagulant, thrombopénie

Hémostase

Gélatines

- Études volontaires sains
 - Diminution de agréabilité plaquettaire (activité vWF)
 - Diminution de synthèse thrombine
- Études in vitro
 - Diminution de la formation du caillot
- En pratique clinique
 - Effets très modérés

Mortelmans et al. Anesth Analg 1995

Hémostase

HEA

- Qd hémodilution < 20% = effets modestes
- Qd hémodilution > 30% :
 - altération du fibrinogène et des fonctions plaquettaires (>> gélatines)
 - Diminue formation caillot
 - Syndrome de Willebrand de type 1 acquis

Kozek-Langenecker et Anesthesiology 2005

- l'effet sur l'hémostase
 - peu conditionné par le PM
 - mais plus par le TSM et le rapport C2/C6 [14]
 - quantité des molécules d'HEA circulantes est plus importante que les caractéristiques physico-chimiques

Van Roten et al. BJA 2006

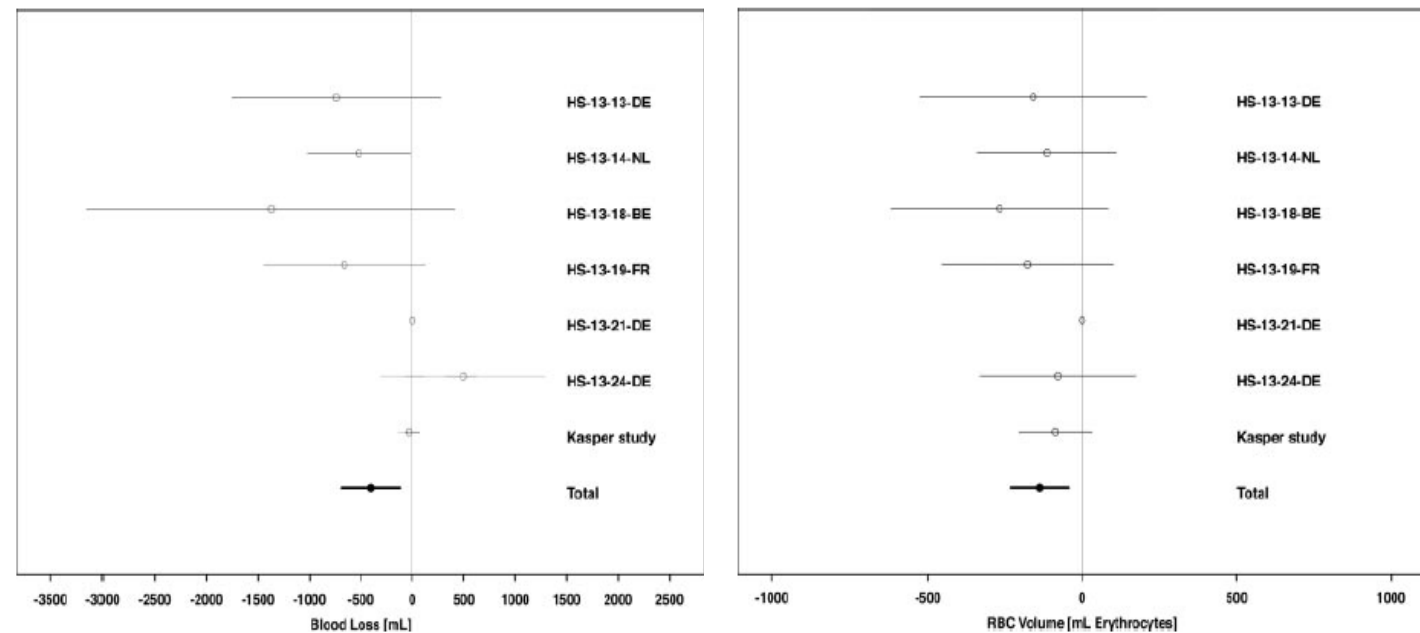
→ faible différence des effets entre les HEA 130/0,4 et 200/0,5

The Effects of Hydroxyethyl Starch 130/0.4 (6%) on Blood Loss and Use of Blood Products in Major Surgery: A Pooled Analysis of Randomized Clinical Trials

Sibylle A. Kozek-Langenecker*
Cornelius Jungheinrich**
Wilhelm Sauermann‡
Philippe Van der Linden§

ANESTHESIA & ANALGESIA
2008;107:382-90

- **Méta-analyse (2008) :**
 - compare HEA 130/0,4 et 200/0,5



significativité en pratique clinique ???

Hémostase

HEA

- **Méta-analyse (2008) :**
 - réduction du saignement et de la transfusion avec HEA 130/0,4,
 - sans signification en pratique clinique

Kozek-Langenecker et al. Anesth Analg 2008

→ **prudence chez les patients présentant une anomalie de l'hémostase**

- constitutionnelle (maladie de Willebrand, hémophilie, thrombopathie...)
- ou acquise (thrombopénie importante, anémie < 9 g/dl)
- en présence d'un saignement chirurgical actif ou d'une hypothermie

Allergies

- Exceptionnelle mais existe
- Albumine = x 1
- HEA = x 4,5
- Gélatines = 12.4

Barron et al. Arch Surg 2004

- Dextrans +++
 - Haptène systématique (Promit[®] - Dextran 1KDa)

Tolérance rénale

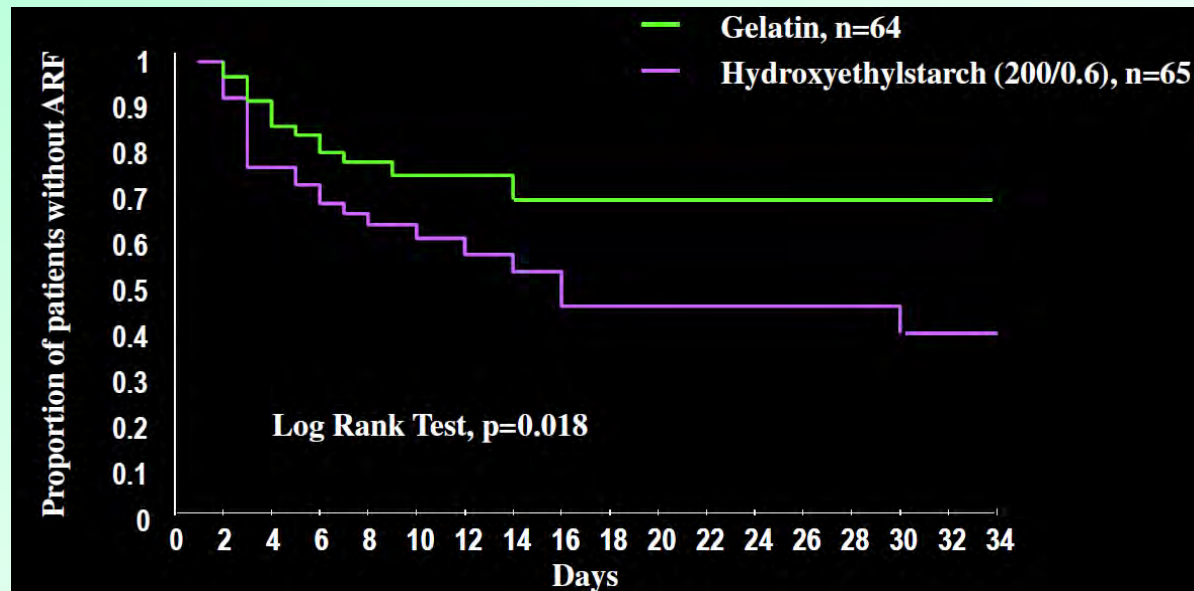
- HEA >> Gélamines

THE LANCET • Vol 357 • March 24, 2001

ARTICLES

Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study

Frédérique Schortgen, Jean-Claude Lacherade, Fabrice Bruneel, Isabelle Cattaneo, François Hemery, François Lemaire, Laurent Brochard



Tolérance rénale

- Tous les HEA ??

Intensive Care Med (2007) 33:1637–1644
DOI 10.1007/s00134-007-0716-x

EXPERIMENTAL

Christoph Eisenbach
Alexander H. Schönfeld
Norbert Vogt
Moritz N. Wentz
Jens Encke
Wolfgang Stremmel
Eike Martin
Ernst Pfenninger
Markus A. Weigand

Pharmacodynamics and organ storage of hydroxyethyl starch in acute hemodilution in pigs: Influence of molecular weight and degree of substitution

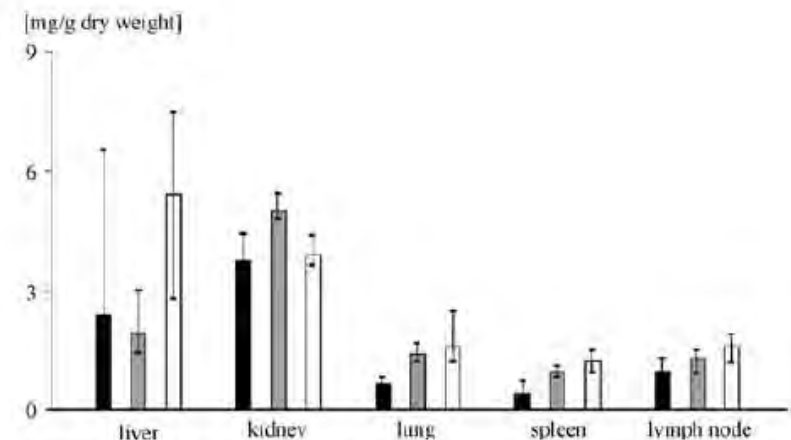
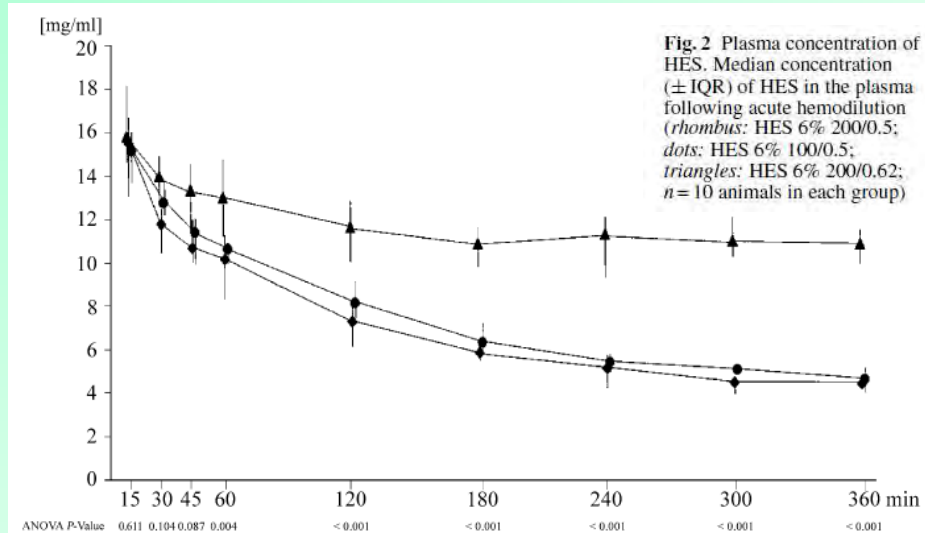


Fig. 5 Tissue storage of HES. Median concentration of HES in organs 6 h after acute hemodilution. (\pm IQR; dark-gray bars: HES 6% 200/0.5; light-gray bars: HES 6% 100/0.5; white bars: HES 6% 200/0.62; $n = 10$ animals in each group)

Tolérance rénale

- HEA >> Gélatines
- Valable pour tous les HEA
- Méta analyse sur HEA et toxicité rénale (2006)
 - Il existe un stockage tissulaire rénal
 - Valable pour tous les HEA
 - Pas de lien de causalité avec altération de la fonction rénale

Davidson et al. Europ J Anaesthesiol 2006

Toxicité rénale des HEA

- « néphrose osmotique » : diminution de la réabsorption tubulaire proximale
 - Cas d'IRA décrits avec HEA, les gélatines, l'albumine à 20 %
 - Aucun cas avec l'albumine 4%
- Atteintes chez le transplanté rénal :
 - modifications histologiques des reins transplantés après utilisation du HEA 200/0,6 lors de la réanimation des donneurs
 - Retard de reprise de fonction greffon avec HEA 200/0.5
 - Bonne tolérance des gélatines

Giral et al. Transplantation 2007

- « Pour la réanimation des donneurs d'organes et des transplantés rénaux, l'utilisation des HEA (y compris 130/0,4) doit être discutée »

Roquilly et al. Conf Actualisation SFAR 2009

Insuffisance rénale en réanimation et HEA...

Intensive Care Med (2008) 34:2157–2168
DOI 10.1007/s00134-008-1225-2

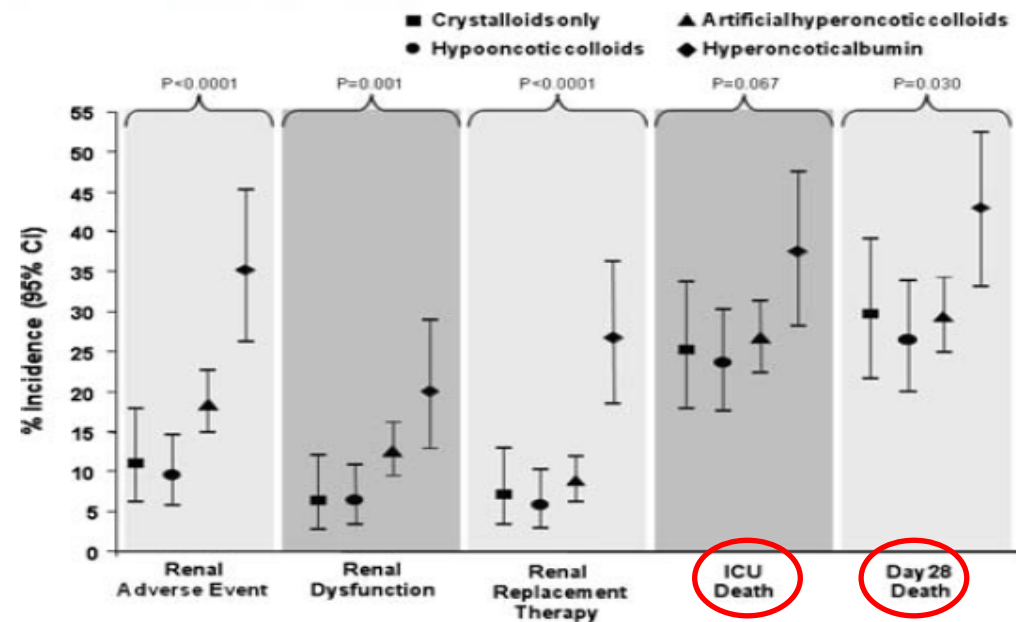
ORIGINAL

Frédérique Schortgen
Emmanuelle Girou
Nicolas Deye
Laurent Brochard
for the CRYCO Study Group

The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock

- relation statistique entre solutés hyperoncotiques en réanimation et IRA

- surmortalité dans le groupe de patient recevant de l'albumine 20%



Insuffisance rénale en réanimation et HEA...

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

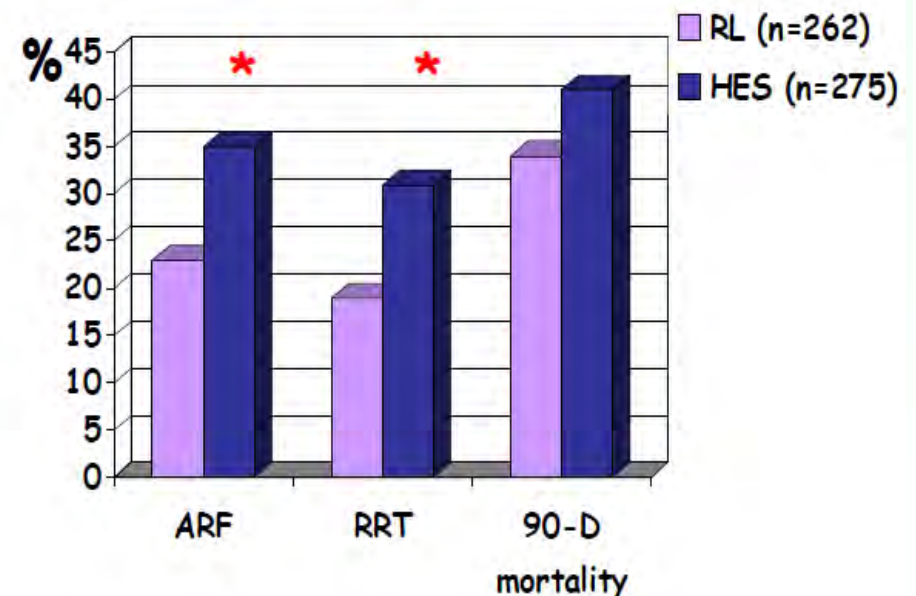
ORIGINAL ARTICLE

Volume 358:125-139 January 10, 2008 Number 2

Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis

• Étude VISEP :

- remplissage exclusif par HEA 200/0,5 (vs RL)
- augmentation insuffisance rénale et EER
- Augmentation tbl de hémostasie et des transfusions
- Augmentation nb jours ventilés



Résultats à tempérer car conditions d'utilisations >> recommandations

Brunkhorst et al. NEJM 2008

Insuffisance rénale en réanimation et HEA...

- Effet dose dépendant démontré:

- En transplantation rénale

Giral et al. Transplantation 2007

- En chirurgie cardiaque :

- HEA 200/0,5 est un facteur indépendant d'altération de la fonction rénale
- dose-dépendant avec volume-seuil de 14 ml/kg

Rioux et al. Crit Care Med 2009

- En réanimation :

- Étude CRYCO
- altération de fonction rénale plus grande chez les patients qui ont reçu des HEA (vs albumine diluée ou gélatine)
- Effet dose-dépendant uniquement avec les HEA
- Aucune différence entre les HEA 130/0,4 et les HEA de plus haut PM

Schortgen et al. Intensive Care Med 2008.

Insuffisance rénale en réanimation et HEA...

Intensive Care Med (2008) 34:2157–2168
DOI 10.1007/s00134-008-1225-2

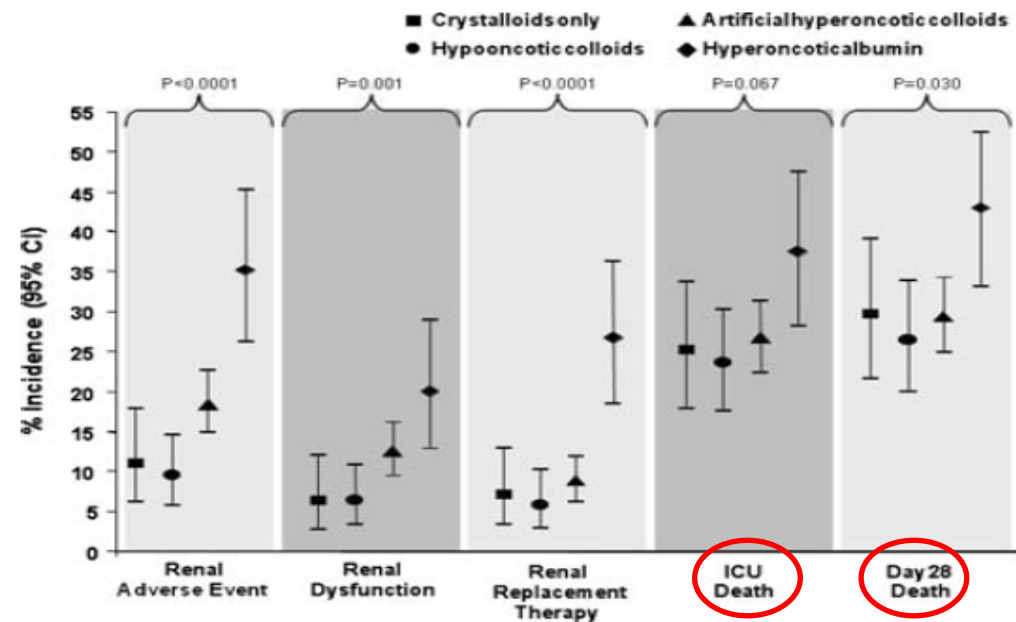
ORIGINAL

Frédérique Schortgen
Emmanuelle Girou
Nicolas Deye
Laurent Brochard
for the CRYCO Study Group

The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock

- relation statistique entre solutés hyperoncotiques en réanimation et IRA

- surmortalité dans le groupe de patient recevant de l'albumine 20%



Insuffisance rénale en réanimation et HEA...

- Effet dose dépendant démontré:

- En transplantation rénale

Giral et al. Transplantation 2007

- En chirurgie cardiaque :

- HEA 200/0,5 est un facteur indépendant d'altération de la fonction rénale
- dose-dépendant avec volume-seuil de 14 ml/kg

Rioux et al. Crit Care Med 2009

- En réanimation :

- Étude CRYCO
- altération de fonction rénale plus grande chez les patients qui ont reçu des HEA (vs albumine diluée ou gélatine)
- Effet dose-dépendant uniquement avec les HEA
- Aucune différence entre les HEA 130/0,4 et les HEA de plus haut PM

Schortgen et al. Intensive Care Med 2008.

- En périopératoire :

- absence de retentissement sur la fonction rénale des HEA
- en particulier pour des volumes faibles (500 à 1500 ml) d'HEA 130/0,4

Davidson et al. Europ J Anaesthesiol 2006

Insuffisance rénale et HEA

- *Au total :*
 - pas d'effets sur la fonction rénale à doses faibles à modérées de HEA à 6 % (jusqu'à 1500 ml)
 - Prudence +++
 - à plus forte dose
 - altération préalable de la fonction rénale
 - éviter les formes concentrées à 10 %.



THE COCHRANE
COLLABORATION®

Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function (Review)

Dart AB, Mutter TC, Ruth CA, Taback SP

The Cochrane Library
2011, Issue 5

AUTHORS' CONCLUSIONS

Implications for practice

Medical practitioners should consider the potential for adverse kidney effects, including AKI and increased risk of RRT when using HES for volume resuscitation, particularly in septic patients. This risk should be weighed along with the other potential adverse effects and benefits of HES against the risks and benefits of alternative fluid resuscitation products.

Konrad Reinhart
Anders Perner
Charles L. Sprung
Roman Jaeschke
Frederique Schortgen
A. B. Johan Groeneveld
Richard Beale
Christiane S. Hartog

Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients

Published online: 10 February 2012

Summary and Conclusions

We recommend not to use HES with molecular weight ≥ 200 kDa and/or degree of substitution >0.4 in patients with severe sepsis or risk of acute kidney injury and suggest not to use 6% HES 130/0.4 or gelatin in these populations outside the context of clinical trials. We recommend not to use colloids in patients with head injury and not to administer gelatins and HES in organ donors. We suggest not to use hyperoncotic solutions for fluid resuscitation. We conclude and recommend that any new colloid should be introduced into clinical practice only after its patient-important safety parameters are established.

Toxicité hépatique des HEA

- Accumulation dans le système macrophagique hépatique
 - responsable d'une HTP sévère et/ou une insuffisance hépatique
 - Notamment si atteinte hépatique chronique.
- Risque majoré en présence d'insuffisance rénale.
- Une utilisation ponctuelle est sans conséquence sur la fonction hépatique d'un cirrhotique
- mais les HEA doivent être évités sur ce terrain

Roquilly et al. Conf Actualisation SFAR 2009

Risque infectieux

- Nul avec les HEA
- Albumine :
 - Idem PSL
 - Contrôles +++
 - Risque théorique (virus, prions)
- Gélatines :
 - Risque théorique notamment encéphalopathie spongiforme bovine
 - processus d'extraction chimique
 - considérée sans danger

Solutés de remplissage

CRISTALLOIDES

- Isotoniques
 - *Ringer Lactate*
 - *Sérum salé*
Isotonique
- Hypertoniques

COLLOIDES

- Naturel
 - *Albumine*
- Synthèse
 - *Dextrans*
 - *Gélatines*
 - *Hydroxyéthylamidons*

Solutés de remplissage

CRISTALLOIDES

- Isotoniques
 - *Ringer Lactate*
 - *Sérum salé*
Isotonique
- Hypertoniques

Cristalloïdes hypertoniques

- Définition :
 - solution hyperosmolaire dont l'osmolalité est supérieure à celle du plasma (300 mOsm/kg)
 - dont l'espace de diffusion est limité au compartiment extracellulaire
 - \neq soluté hyperoncotique (hyperosmotique mais diffusion dans secteur plasmatique)

Cristalloïdes hypertoniques

Soluté	Contenu en Sodium (mmol/L)	Osmolalité (mmOsm/L)
Ringer Lactate	130	275
Sérum salé 0,9%	154	308
Mannitol 20%		1100
SSH 3%	513	1026
SSH 7,5%	1283	2565
SSH 23,4%	4004	8008

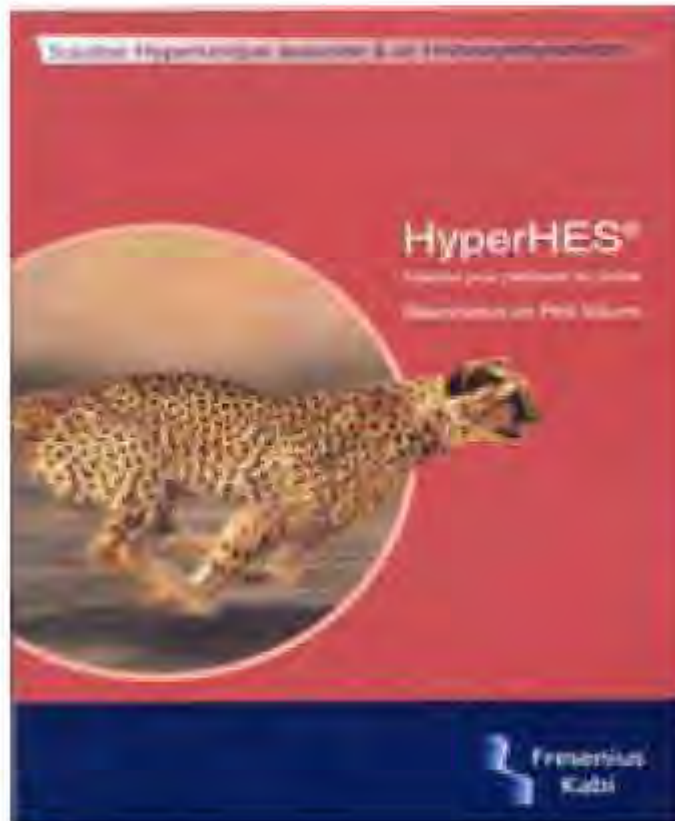
Sérum salé hypertonique (NaCl 7,5%)

- Composition:
 - Na 1283 mmol/L
 - Cl 1283 mmol/L
- Osmolarité: 2566 mOsmol/L
- Deux formes :
 - Solution commerciale (mélange SSH+colloïde)
 - Solution « artisanale » (65 mL NaCl 9 ‰ + 35 mL NaCl 20%)

Sérum salé hypertonique (NaCl 7,5%)

- Hyperosmolarité = « pompe » l'interstitium → diminue l'œdème
 - Augmente débits régionaux (par vasodilatation précapillaire)
 - Augmente le retour veineux par vasoconstriction des micro-vaisseaux musculocutanés
 - Augmente la contractilité myocardique
- Expansion forte: 800 %
- Durée: 1-2 heures (6-8 heures avec colloïdes)
- indications :
 - Hypertension intracrânienne
 - Choc hémorragique
- E2 :
 - Hyponatrémie (si DIC associée)
 - Acidose hyperchlorémique
 - Hyperosmolarité plasmatique excessive et prolongée (4ml/Kg maxi = 250ml)

HyperHES®



- **NaCl 7.2% + HEA 200/0.5/6%**
- **Poche de 250 ml**
- **Bolus unique 4 ml/kg (250 ml pour 60-70kg)**
- **Traitement de première intention, à dose unique, de l'hypovolémie aiguë avec état de choc**

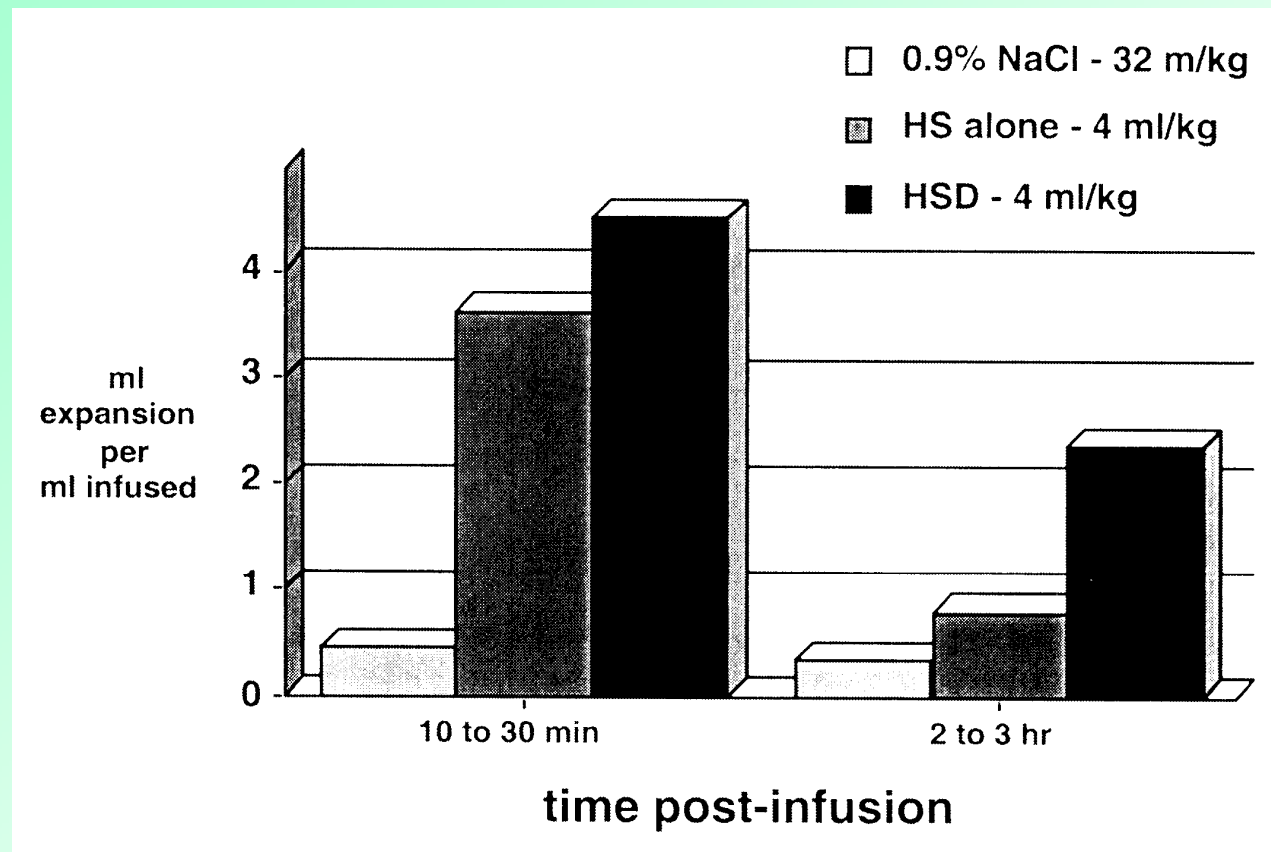
RescueFlow[®]



- **NaCl 7.5% +
Dextran 70 6%**
- **Poche de 250 ml**
- **Bolus unique 4 ml/kg (250 ml
pour 60-70kg)**
- **Traitement initial de
l'hypovolémie avec hypotension
en rapport avec un état de choc
traumatique**

Pouvoir et durée d'expansion des principaux solutés

Kramer G, J trauma 2003; 54, S89-S99.



Modèle de choc hémorragie chez l'animal

CONCLUSIONS

Conclusions

• Il n'y a pas de solution de remplissage miracle. Tous ont leurs avantages et leurs inconvénients

• Cristalloïdes :

- Innocuité moindre (œdèmes, œdème viscéral, acidose hyperchlorémique)
- Efficacité faible (25% du volume sur 30-60min)
- Intérêt +++ des solutions balancées (Isofundine)

• Colloïdes :

- Efficacité forte (150% jusqu'à 6h)
- Effets secondaires certains (hemostase, reins)

• Albumine humaine :

- L'albumine ne tue pas
- Intérêt +++ chez patient hypoalbuminémique
- Sepsis ???
- Mécanisme ??? anti-inflammatoire >>> remplissage ???

Conclusions

→ Aucune étude ne permet de recommander l'utilisation d'un soluté plutôt qu'un autre en termes de mortalité et ce quelle que soit la pathologie :

- Pas d'attitude extrême (tout colloïde ou tout cristalloïde)
 - Prescription raisonnée :

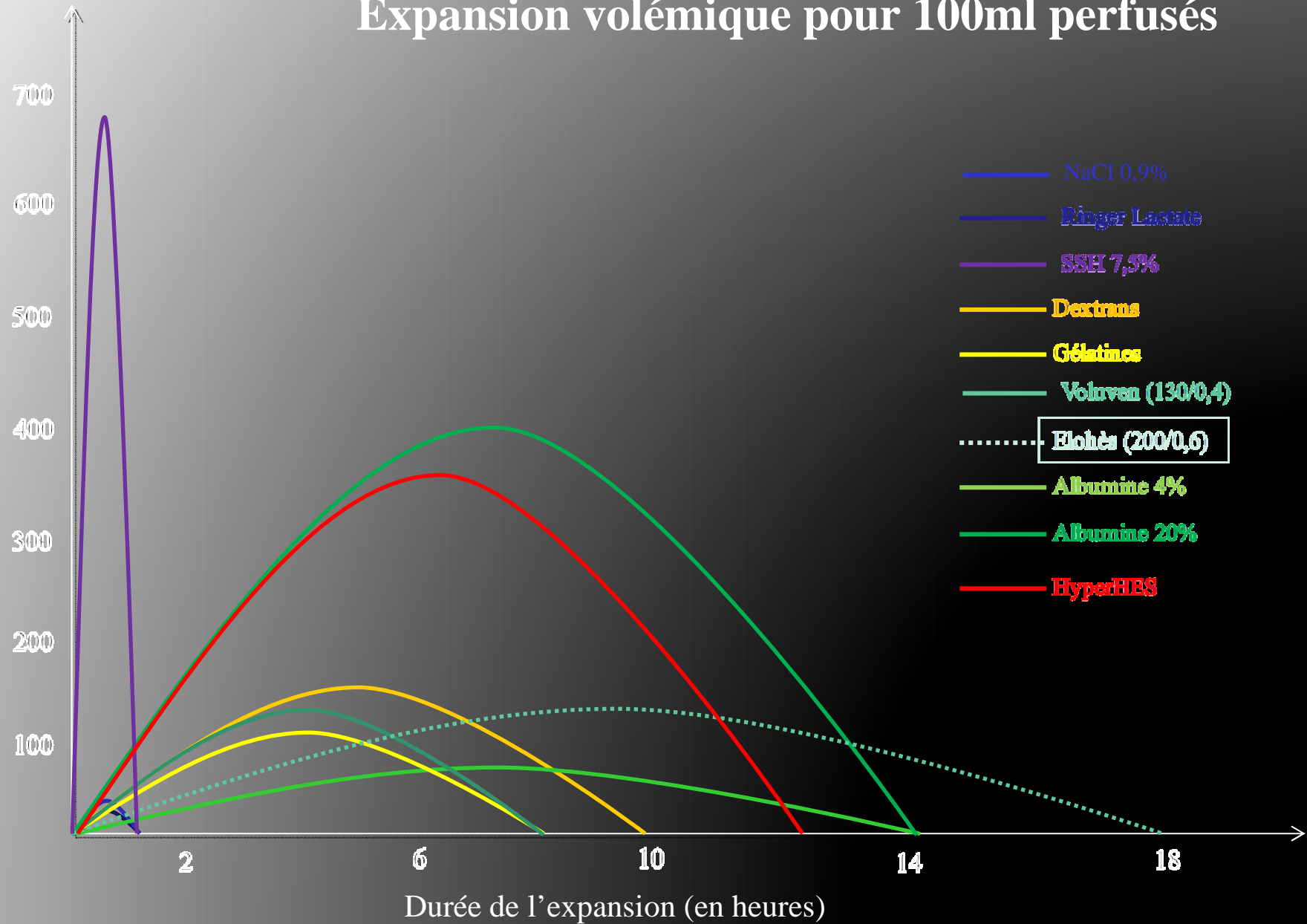
Conclusions

- Prescription raisonnée

- L'utilisation unique des colloïdes est illogique (expose à des effets secondaires inhérents aux fortes doses)
- les HEA de bas PM (130 KDa) semblent réunir le meilleur rapport efficacité / effets secondaires.
- La limitation des volumes de cristalloïdes per et post opératoires par l'administration de doses modérées de colloïdes pour traiter les épisodes d'hypovolémie aigue limite les complications post opératoires et raccourcit la durée d'hospitalisation
- La bonne prescription :
 - Connaître la cinétique
 - Connaître les E2
 - Connaître les coûts
 - Connaître son patient

Expansion volémique pour 100ml perfusés

Expansion (en ml)



Pour le même prix...

- 0,5 L Albumine 4%
- 4L d'HEA
- 9L de gélatine
- 79L de cristalloïdes