

## Actualités sur les colloïdes de synthèse en anesthésie

Laurent Muller<sup>1</sup>, Jean Yves Lefrant<sup>1</sup>, Claire Roger<sup>1</sup>

Service des réanimations – CHU Nîmes – Caremeau – Place du Pr Debré 30029 Nîmes cedex,  
France

Auteur correspondant : Pr Laurent Muller

Email : [laurent.muller@chu-nimes.fr](mailto:laurent.muller@chu-nimes.fr)

Conflits d'intérêts : Laurent Muller déclare avoir réalisé des symposiums et accepté des invitations à des congrès internationaux avec la société Fresenius Kabi. Les autres auteurs ne déclarent pas de conflit d'intérêt.

### Points essentiels

- Au bloc opératoire, l'utilisation des hydroxyéthylamidons (HEA) à une dose maximale de 30 ml/Kg/j pour compenser des pertes sanguines reste indiquée en cas d'échec clinique des cristalloïdes.
- La durée maximale de traitement est de 24 heures .
- Tout dépassement des ces seuils de dose et de durée expose à des risques d'insuffisance rénale aiguë.
- L'utilisation de colloïdes de synthèse lors d'une chirurgie septique doit être proscrite.
- L'utilisation des gélatines en lieu et place des HEA, dans l'espoir d'une moindre toxicité, n'est pas licite.
- Les résultats des grands essais randomisés à venir seront de nature à confirmer ou infirmer l'utilité de cette classe thérapeutique au bloc opératoire.

## **Introduction**

Les colloïdes synthétiques actuellement disponibles en anesthésie sont les gélatines et les hydroxyéthylamidons (HEA). Il ne s'agit que de solutés isotoniques (gélatines) ou discrètement hypertoniques (HEA). Les colloïdes hypertoniques ne sont plus disponibles. Il est impossible de décrire les indications des colloïdes en anesthésie sans rappeler les résultats issus des études de réanimation. Ce texte rappelle donc les données disponibles sur les colloïdes en réanimation. Il détaille ensuite les indications et les limites de l'utilisation des colloïdes en anesthésie, à la fois cliniques et réglementaires. Enfin, il ébauche les perspectives à venir pour cette classe thérapeutique.

## **Rappel des données disponibles sur les colloïdes synthétiques en réanimation.**

Les colloïdes synthétiques isotoniques offrent en théorie un pouvoir d'expansion proche de 100 % (80 % pour les gélatines, 120 % pour les HEA) contre 20-25 % pour les cristalloïdes isotoniques, balancés ou non. Les colloïdes offrent une durée de vie supérieure aux cristalloïdes (20 minutes contre plus de 2 heures). Ces deux avantages théoriques visent une meilleure stabilité hémodynamique et une réduction de la balance hydrosodée. Une balance hydrosodée positive (plus de 10 %) est en effet délétère en réanimation [1-3] comme en médecine périopératoire [4]. Ces avantages sont contrebalancés par des effets secondaires propres à toutes les classes de colloïdes de synthèse : insuffisance rénale aiguë, coagulopathie, anaphylaxie.

La supériorité attendue des colloïdes n'a pas été confirmée dans 4 grands essais randomisés réalisés entre 2008 et 2013 [5,6,7,8]. Ces essais ont comparé les HEA à des solutés cristalloïdes balancés ou non et n'ont pas démontré de supériorité des colloïdes en termes de mortalité, de durée d'hospitalisation, de dysfonction d'organe ou de balance hydrosodée. L'étude 6s a de plus montré une surmortalité chez les patients en choc septique, liée à un risque accru d'insuffisance rénale aiguë [6]. Le sous-groupe des patients septiques semble donc le plus exposé à cette toxicité rénale. Cette surmortalité et ce risque rénal n'ont toutefois pas été confirmés dans les essais CRYSTMAS [8] et CHEST [7], études analogues avec un nombre supérieur de patients. Enfin, une cinquième étude, (CRISTAL study) [9], publiée en 2013, a relancé le débat en suggérant une réduction de mortalité à J90 (objectif secondaire) dans le groupe recevant des colloïdes de synthèse (HEA ou gélatines). Cet effet favorable n'était pas observé à J30, qui était l'objectif principal de l'étude. Dans cette étude, on notait dans le groupe colloïde une réduction significative de la durée de ventilation mécanique et du

temps passé sous vasopresseur. Plusieurs méta-analyses récentes (Tableau 1) incluant ces 5 études principales suggèrent de façon non surprenante une possible surmortalité (risque non retrouvé dans toutes les méta analyses) et un risque rénal accru chez les patients septiques recevant des HEA (risque retrouvé par toutes ces méta-analyses) [10-15]. Dans une étude de cohorte américaine portant sur 60 734 patients en sepsis ou choc septique, l'administration de colloïdes est associée à une augmentation de la durée de séjour et des coûts, sans effet sur la mortalité [16]. Une méta-analyse très récente portant sur 27 036 patients montre que les colloïdes ont un effet d'expansion volémique supérieur aux cristalloïdes, plaidant pour de nouveaux essais en réanimation. Cette méta-analyse n'a pas étudié le pronostic [17].

De ce fait, et malgré les résultats de cette dernière méta-analyse, les recommandations nationales et internationales préconisent l'abandon des HEA en réanimation, en particulier chez les patients septiques, du fait de la toxicité rénale et d'une potentielle surmortalité [18-21]. Cette toxicité rénale est dose dépendante. La dose au-delà de laquelle apparaît ce risque est de l'ordre de 30 ml/Kg/j [22,23]. L'utilisation prolongée (> 24 heures) des HEA est un facteur majeur de leur toxicité, comme l'a bien démontré l'étude VISEP en 2008<sup>5</sup>. Ce risque semble moindre chez les patients non septiques [24]. L'utilisation des colloïdes de synthèse a ainsi diminué au cours du temps. En 2007, les colloïdes étaient administrés chez plus de la moitié des patients de réanimation, alors qu'ils ne représentaient que 20 % des prescriptions de solutés de remplissage en 2014 [25].

Les gélatines constituent la seconde classe de colloïdes de synthèse disponible. Compte tenu du débat sur les HEA, la question du remplacement des HEA par les gélatines est régulièrement posée. Sur les 20 % de patients ayant reçu un colloïde lors du remplissage vasculaire en 2014, la moitié ont reçu une gélatine [25]. Les risques rénaux liés aux gélatines sont comparables à ceux des HEA. La première description de néphrose osmotique aux colloïdes a d'ailleurs été faite en 1969 avec les gélatines [26]. Les gélatines ont un seuil de toxicité identique aux HEA, de l'ordre de 30 ml/Kg/j [22]. Les données actuelles de la littérature ne permettent pas de recommander l'utilisation des gélatines en lieu et place des HEA en réanimation [21,22,27,28].

En résumé, les HEA ne doivent plus être utilisés en réanimation. Les gélatines ont un profil de tolérance identique et ne sont de ce fait pas une alternative aux HEA chez les patients critiques.

**Tableau 1. Méta-analyses relatives comparant colloïdes et cristalloïdes en réanimation.**

<b>Auteur, Revue, année</b>	<b>Type de patients de réanimation</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Risque de mortalité</b>	<b>Risque d'insuffisance rénale aiguë.</b>	<b>Efficacité volémique</b>
Zarychanski et al. JAMA 2013 [10]	Tous types	10 880	Augmenté avec les HEA	Augmenté avec les HEA.	Non étudiée
Gattas et al. Intensive Care Med 2013 [11]	Tous types	10 931	Non différent	Augmenté avec les HEA.	Non étudiée
Haase et al. Br Med J 2013 [12]	Sepsis	3 456	Non différent	Augmenté avec les HEA	Non étudiée
Mutter et al. Cochrane Database Syst Rev [14]	Sepsis	11 399	Non étudié	Augmenté avec les HEA	Non étudiée
Serpa_netto et al. Crit Care 2014 [13]	Sepsis	4 624	Augmenté avec les HEA.	Augmenté avec les HEA.	Non étudiée
Rochweg et al. Ann Int Med 2014	Sepsis	18 916	Augmenté avec colloïdes de synthèse	Non étudié	Non étudiée
Rochweg et al. Intensive Care Med 2015 [29]	Sepsis	6 664	Non étudié	Augmenté avec les HEA.	Non étudiée
He et al Crit Care 2015 [24]	Réanimation <u>non septique</u>	6 064	Non différent	Non différent	Non étudiée
Martin et al. J Crit Care 2018 [17]	Tous types	27 036	Non étudié	Non étudié	Meilleure stabilité hémodynamique avec les colloïdes (HEA ou gélamines ou albumine)

## **Rationnel pour l'utilisation des colloïdes de synthèse au bloc opératoire**

L'indication principale des colloïdes au bloc opératoire est la compensation de l'hypovolémie et l'optimisation hémodynamique due aux pertes sanguines associée à la vasoplégie peropératoire, en attente ou non d'une transfusion. Au cours de l'hémorragie, la toxicité des colloïdes est moindre que lors des autres types d'état de choc [24]. La supériorité volémique des colloïdes sur les cristalloïdes a été remise en cause ces dernières années du fait de la négativité des études de réanimation. Expérimentalement, au cours du choc hémorragique chez le porcelet anesthésié, les HEA corrigent 4 fois plus vite la volémie que les cristalloïdes isotoniques, pour un volume quatre fois moindre et ce quelle que soit la vitesse de perfusion du soluté [30,31]. Chez des sujets sains, lors d'une soustraction sanguine de 900 ml, l'HEA montre un pouvoir d'expansion volémique de 120 % maintenu dans le temps (> 2 heures) alors que celui d'un cristalloïde est de 20 à 25 % et s'épuise en 30 minutes [32].

Plusieurs études réalisées sur de petits collectifs de patients soutiennent ces résultats expérimentaux. Dans une étude randomisée portant sur 50 patientes subissant une chirurgie carcinologique de l'ovaire, l'utilisation d'HEA associé à un protocole de type *Goal Directed Therapy (GDT)* permet une meilleure stabilité hémodynamique, une réduction de la balance hydrosodée et une diminution de la transfusion de plasma frais congelé [33]. Dans une étude de méthodologie analogue portant sur 30 patients de chirurgie intracrânienne en position assise, l'utilisation d'HEA contre Ringer acetate était associée à une meilleure réponse hémodynamique pour une balance hydrosodée réduite [34]. La même équipe a cependant publié deux nouvelles études qui ne confirment pas la supériorité de l'HEA en termes de réponse hémodynamique ou de balance hydrosodée en comparaison au Ringer acetate [35,36]. Dans une étude randomisée portant sur 160 patients en chirurgie abdominale majeure utilisant un algorithme de type GDT automatisé par un système d'intelligence artificielle (closed loop), l'utilisation d'HEA (en comparaison à un cristalloïde balancé) pour l'optimisation hémodynamique était associée à une réduction significative des complications postopératoires, possiblement liée à une réduction de la balance hydrosodée [37]. Cet effet positif des HEA (nombre de jours libres sans complication) était encore significatif un an après la fin de l'étude [38]. Enfin, au cours des césariennes, l'administration prophylactique d'HEA (comparée au Ringer lactate) pour prévenir l'hypotension artérielle post-rachianesthésie permet une réduction significative du nombre d'hypotensions symptomatiques, sans effets délétères [39].

### Risque rénal lié aux colloïdes de synthèse au bloc opératoire

Comparativement à la réanimation, le risque rénal semble moindre au bloc opératoire (Tableau 2). Deux études randomisées publiées en 2016 et 2018, menées en chirurgie abdominale et cardiaque, ne montrent aucun effet délétère rénal des HEA à court [37,40] ou long terme [38]. Une des raisons expliquant l'absence de risque observé en anesthésie est probablement lié à l'utilisation de doses faibles (< 30 ml/Kg) et sur une durée courte (< 24 heures).

<b>Tableau 2. Méta-analyses relatives au risque rénal lié aux HEA au bloc opératoire</b>				
<b>Auteur, Revue, année</b>	<b>Types de patients</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Mortalité, complications postopératoires</b>	<b>Fonction rénale</b>
<i>Martin et al. Anesthesiology 2013<sup>41</sup></i>	<i>Chirurgie non cardiaque</i>	<i>1 230</i>	<i>Non étudiées</i>	<i>Non différente</i>
<i>Gillies et al. Br J Anaesth 2014<sup>42</sup></i>	<i>Chirurgie cardiaque et non cardiaque</i>	<i>1 567</i>	<i>Non différentes</i>	<i>Non différente</i>
<i>Raiman et al. Eur J Anaesth 2016<sup>43</sup></i>	<i>Chirurgie non cardiaque</i>	<i>741</i>	<i>Non différentes</i>	<i>Non différente</i>
<i>Thy et al. Eur J Anaesth 2018</i>	<i>Chirurgie pédiatrique</i>	<i>530</i>	<i>Non étudiées</i>	<i>Non différente</i>

### Risque lié à la coagulopathie des HEA.

Les HEA induisent une diminution de l'agrégation plaquettaire par chute du facteur VIII von Willebrand. Il n'existe pas d'étude randomisée convaincante sur le sujet ; les méta-analyses disponibles ont donc une puissance limitée. Leurs résultats sont résumés dans le tableau 3. Les données sont plus contradictoires que pour la fonction rénale, mais semblent pencher en faveur d'un risque hémorragique minime avec les HEA (Tableau 3).

**Tableau 3. Méta-analyses relatives au risque hémorragique lié aux HEA au bloc opératoire**

<i>Auteur, Revue, année</i>	<i>Types de patients</i>	<i>Nombre de patients</i>	<i>Mortalité, complications post opératoire</i>	<i>Saignement</i>
<i>Navickis et al. J Thorac Cardiovasc Surg 2012</i>	<i>Chirurgie cardiaque</i>	<i>970</i>	<i>Non différentes</i>	<i>Risque augmenté avec les HEA</i>
<i>Van der Linden Anesth Analg 2013 [44]</i>	<i>Chirurgie tous types</i>	<i>4 529</i>	<i>Non différentes</i>	<i>Non différent</i>
<i>Jacob et al. Crit Care 2014 [45]</i>	<i>Chirurgie cardiaque</i>		<i>Non étudiées</i>	<i>Non différent</i>
<i>He et al. Crit Care 2015 [24]</i>	<i>Réanimation <u>non septique</u></i>	<i>6 064</i>	<i>Non différentes</i>	<i>Non différent</i>
<i>Rasmussen et al. Medicine 2016 [46]</i>	<i>Chirurgie non cardiaque</i>	<i>2 287</i>	<i>Non étudiées</i>	<i>Risque augmenté avec les HEA</i>
<i>Thy et al. Eur J Anaesth 2018</i>	<i>Chirurgie pédiatrique</i>	<i>530</i>	<i>Non étudiées</i>	<i>Non différent</i>

### **Risque anaphylactique lié aux colloïdes de synthèse au bloc opératoire.**

Les colloïdes de synthèse sont responsables de 2 à 4 % des réactions anaphylactiques peropératoires [47-49]. La majorité de ces réactions sont imputables aux gélatines [47]. Le risque anaphylactique lié aux gélatines est 20 fois supérieur à celui associé aux HEA. En termes de risque anaphylactique, les HEA offrent donc la marge de sécurité la plus grande.

### **Utilisation des colloïdes au bloc opératoire : enjeux à venir.**

Si l'efficacité théorique volémique des HEA ainsi que leurs faibles effets toxiques rapportés dans les méta-analyses plaident pour la poursuite de leur utilisation au bloc opératoire, il persiste cependant un doute sur leur supériorité vis-à-vis des cristalloïdes en termes de morbi-mortalité. Trois méta analyses publiées en 2014, 2015 et 2016 soulignent qu'il n'existe pas de données solides du fait du faible nombre de patients inclus dans les études comparatives pour privilégier les colloïdes aux cristalloïdes en peropératoire, tant en termes de pronostic que d'efficacité hémodynamique [43,50]. Une de ces trois méta-analyses suggère une réduction de

la durée d'hospitalisation associée à l'utilisation des HEA, mais les auteurs soulignent la trop grande hétérogénéité des études pour conclure définitivement [43]. L'étude flash [51] est un essai, prospectif, multicentrique, randomisé en double-aveugle dont les résultats seront prochainement disponibles et probablement déterminants. Il s'agit de l'étude incluant le plus grand nombre de patients sur le sujet au bloc opératoire. Elle prévoit d'analyser 826 patients avec un risque de morbidité périopératoire modéré à élevé en comparant deux bras : HEA à 6 % 130/0.4 ou sérum salé à 0.9 % saline dans un algorithme de prise en charge hémodynamique de type GDT. L'objectif principal est de comparer entre les deux groupes un indice composite de mortalité et de complications postopératoires dans les 14 jours suivant la chirurgie. Avec une mortalité prévue de 5 % et une morbidité de 20 %, l'objectif est de détecter une différence absolue du critère principal de 10 % entre les deux groupes. Les résultats de cette étude vont largement peser sur l'avenir des colloïdes en anesthésie.

#### **Les décisions des agences française et européenne du médicament (Tableau 4)**

Les indications actuelles des HEA retenues par l'ANSM depuis 2013 sont résumées dans le tableau 4. Au début de l'année 2018, l'agence médicale Européenne a recommandé de retirer les HEA du marché, considérant que leur utilisation était encore trop large, notamment en réanimation, et exposait les patients à des risques de toxicité [52,53]. Cette proposition de suspension a fait émettre des critiques provenant d'experts internationaux, notamment pour le bloc opératoire et les urgences [54,55]. En juillet 2018, l'agence Européenne a rendu un second avis qui permet de maintenir l'utilisation des HEA dans le cadre d'une hémorragie aiguë lorsque l'efficacité clinique des cristalloïdes est jugée cliniquement insuffisante [56]. Ce maintien sur le marché est associé à une obligation pour 2019 de formation en ligne des praticiens visant à s'assurer que les contre-indications de cette classe thérapeutique sont bien connues et appliquées (Tableau 4).



**Tableau 4. Recommandations de l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM – [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr)) sur l'utilisation des hydroxyéthylamidons (HEA). Information destinée aux : urgentistes, SAMU, SMUR, unités de soins intensifs, anesthésistes-réanimateurs, services de réanimation médicale/chirurgicale/polyvalente, centres de brûlés.**

**Résumé des recommandations de novembre 2013, encore valables en 2019 :**

- Les spécialités à base d'HEA doivent uniquement être utilisées dans le traitement de l'hypovolémie due à des pertes sanguines aiguës lorsque l'utilisation des cristalloïdes seuls est jugée insuffisante.
- Les spécialités à base d'HEA doivent être utilisées à la dose efficace la plus faible sur une durée la plus courte possible. Le traitement devra être mis en place sous surveillance hémodynamique continue, afin que la perfusion puisse être arrêtée dès que l'objectif hémodynamique est atteint.
- Les spécialités à base d'HEA sont désormais contre-indiquées dans les situations suivantes :
  - o chez les patients atteints de sepsis,
  - o chez les patients brûlés,
  - o en cas d'insuffisance rénale ou de thérapie d'épuration extrarénale continue,
  - o en cas d'hémorragie intracrânienne ou cérébrale,
  - o chez les patients de réanimation (admis en unités de soins intensifs),
  - o chez les patients en surcharge hydrique, dont les patients avec oedèmes pulmonaire,
  - o chez les patients déshydratés,
  - o en cas de coagulopathie sévère,
  - o en cas d'insuffisance hépatique sévère.
- En l'absence de données robustes de sécurité à long terme chez les patients subissant une chirurgie et les patients présentant un traumatisme, le bénéfice attendu de ce traitement doit être soigneusement évalué au regard des incertitudes sur sa sécurité à long terme. Les alternatives thérapeutiques disponibles doivent être envisagées.
- D'importantes études cliniques randomisées ont montré une augmentation du risque d'atteinte rénale chez des patients de réanimation, incluant des patients présentant un sepsis. Par conséquent, les HEA ne doivent plus être utilisés chez ces patients.
- Une surveillance de la fonction rénale est recommandée chez les patients recevant des spécialités à base d'HEA et leur utilisation doit être interrompue dès les premiers signes d'atteinte rénale.

**Nouvelles dispositions de l'ANSM et de l'agence médicale Européenne (EMA) - mars 2019.**

- Malgré les restrictions mises en place en 2013, les résultats de deux études d'utilisation (DUS) menées avec les HEA ont suggéré que les restrictions relatives à l'utilisation des HEA ne sont pas pleinement respectées. Ces résultats ont remis en question la connaissance du bon usage de ces produits.
- Par conséquent, en juin 2018, l'EMA a demandé la mise en place de nouvelles mesures visant à réduire les risques liés à l'utilisation des HEA.
- Ces mesures incluent notamment un programme d'accès contrôlé associé à un système d'accréditation, qui nécessite une formation pédagogique obligatoire visant à clarifier les modalités de prescription des solutions pour perfusion à base d'HEA.
- Dans ce contexte, une lettre aux professionnels de santé a été diffusée en août/septembre 2018.
- Cette lettre mentionne notamment la nécessité de suivre un programme de formation en ligne (via le

*lien suivant : <https://academy.esahq.org/volumetherapy>) rappelant les conditions d'utilisation des HEA telles que mentionnées en 2013 (cf. ci dessus).*

*- À partir du 16 avril 2019, une lettre d'engagement a été signée par les chefs de service qui, après concertation avec leur équipe et validation de la formation en ligne par une majorité de praticiens, souhaitent poursuivre l'utilisation des HEA. Cette lettre d'engagement conditionne l'approvisionnement des services concernés en spécialités à base d'HEA.*

## **Conclusion**

Au bloc opératoire, l'utilisation des HEA à une dose maximale de 30 ml/Kg/j pour compenser des pertes sanguines offre une meilleure efficacité hémodynamique, réduit les apports hydrosodés et ne semble pas associée à un risque rénal ou hémorragique accru en comparaison aux cristalloïdes. L'utilisation de colloïdes lors d'une chirurgie septique ne semble pas judicieuse compte tenu des résultats des études de réanimation. Les résultats des grands essais randomisés à venir seront de nature à confirmer ou infirmer l'utilité de cette classe thérapeutique au bloc opératoire. L'utilisation des gélatines en lieu et place des HEA, dans l'espoir d'une moindre toxicité, n'est pas licite. Le 11 décembre 2017, la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) a rendu un avis consultatif sur son site internet. La conclusion de cet avis était de « limiter l'utilisation de l'hydroxyéthylamidon 130/0,4 à la compensation des pertes sanguines au bloc opératoire après échec de remplissage par un cristalloïde, en limitant la dose totale d'hydroxyéthylamidon 130/0,4 à 30 mL/kg, en l'absence de néphropathie ou de sepsis pré-existant à la chirurgie, hors chirurgie de transplantation. Si aucun bénéfice cliniquement pertinent (mortalité, taux global de complications sur l'objectif principal composite, durées de séjour) n'est démontré à l'issue des deux études randomisées en cours, l'hydroxyéthylamidon 130/0,4 n'aura pas fait la preuve de son efficacité et devra être exclu de la pharmacopée des médicaments utilisés au bloc opératoire. En cas de résultats positifs sur les objectifs précités, son utilisation pourra être précisée ». Cet avis de la SFAR reste donc parfaitement d'actualité.

## Références

1. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Mehta RL, Program to Improve Care in Acute Renal Disease Study G: Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2009; 76: 422-7
2. Hoste EA, Maitland K, Brudney CS, Mehta R, Vincent JL, Yates D, Kellum JA, Mythen MG, Shaw AD, Group AXI: Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. *Br J Anaesth* 2014; 113: 740-7
3. Sakr Y, Rubatto Birri PN, Kotfis K, Nanchal R, Shah B, Kluge S, Schroeder ME, Marshall JC, Vincent JL, Intensive Care Over Nations I: Higher Fluid Balance Increases the Risk of Death From Sepsis: Results From a Large International Audit. *Crit Care Med* 2017; 45: 386-394
4. Silva JM, Jr., de Oliveira AM, Nogueira FA, Vianna PM, Pereira Filho MC, Dias LF, Maia VP, Neucamp Cde S, Amendola CP, Carmona MJ, Malbouisson LM: The effect of excess fluid balance on the mortality rate of surgical patients: a multicenter prospective study. *Crit Care* 2013; 17: R288
5. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Opper M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K, German Competence Network S: Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358: 125-39
6. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Aneman A, Madsen KR, Moller MH, Elkjaer JM, Poulsen LM, Bendtsen A, Winding R, Steensen M, Berezowicz P, Soe-Jensen P, Bestle M, Strand K, Wiis J, White JO, Thornberg KJ, Quist L, Nielsen J, Andersen LH, Holst LB, Thormar K, Kjaeldgaard AL, Fabritius ML, Mondrup F, Pott FC, Moller TP, Winkel P, Wetterslev J, Group ST, Scandinavian Critical Care Trials G: Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367: 124-34
7. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, Glass P, Lipman J, Liu B, McArthur C, McGuinness S, Rajbhandari D, Taylor CB, Webb SA, Investigators C, Australian, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G: Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367: 1901-11
8. Guidet B, Martinet O, Boulain T, Philippart F, Poussel JF, Maizel J, Forceville X, Feissel M, Hasselmann M, Heining A, Van Aken H: Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study. *Crit Care* 2012; 16: R94
9. Annane D, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Declere AD, Preiser JC, Outin H, Troche G, Charpentier C, Trouillet JL, Kimmoun A, Forceville X, Darmon M, Lesur O, Reignier J, Abroug F, Berger P, Clec'h C, Cousson J, Thibault L, Chevret S, Investigators C: Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA* 2013; 310: 1809-17
10. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, Houston BL, McIntyre L, Marshall JC, Fergusson DA: Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013; 309: 678-88

11. Gattas DJ, Dan A, Myburgh J, Billot L, Lo S, Finfer S, Committee CM: Fluid resuscitation with 6 % hydroxyethyl starch (130/0.4 and 130/0.42) in acutely ill patients: systematic review of effects on mortality and treatment with renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2013; 39: 558-68
12. Haase N, Perner A, Hennings LI, Siegemund M, Lauridsen B, Wetterslev M, Wetterslev J: Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 2013; 346: f839
13. Serpa Neto A, Veelo DP, Peireira VG, de Assuncao MS, Manetta JA, Esposito DC, Schultz MJ: Fluid resuscitation with hydroxyethyl starches in patients with sepsis is associated with an increased incidence of acute kidney injury and use of renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis of the literature. *J Crit Care* 2014; 29: 185 e1-7
14. Mutter TC, Ruth CA, Dart AB: Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev* 2013: CD007594
15. Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, Heels-Ansdell D, Thabane L, Fox-Robichaud A, Mbuagbaw L, Szczeklik W, Alshamsi F, Altayyar S, Ip WC, Li G, Wang M, Wludarczyk A, Zhou Q, Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R, Annane D, Fluids in S, Septic Shock G: Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 161: 347-55
16. Raghunathan K, Bonavia A, Nathanson BH, Beadles CA, Shaw AD, Brookhart MA, Miller TE, Lindenauer PK: Association between Initial Fluid Choice and Subsequent In-hospital Mortality during the Resuscitation of Adults with Septic Shock. *Anesthesiology* 2015; 123: 1385-93
17. Martin GS, Bassett P: Crystalloids vs. colloids for fluid resuscitation in the Intensive Care Unit: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2018; 50: 144-154
18. Ichai C, Vinsonneau C, Souweine B, Armando F, Canet E, Clec'h C, Constantin JM, Darmon M, Duranteau J, Gaillot T, Garnier A, Jacob L, Joannes-Boyau O, Juillard L, Journois D, Lautrette A, Muller L, Legrand M, Lerolle N, Rimmele T, Rondeau E, Tamion F, Walrave Y, Velly L, Societe francaise d'anesthesie et de r, Societe de reanimation de langue f, Groupe francophone de reanimation et urgences p, Societe francaise de n: Acute kidney injury in the perioperative period and in intensive care units (excluding renal replacement therapies). *Anaesth Crit Care Pain Med* 2016; 35: 151-65
19. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellingham GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43: 304-377
20. Seymour CW, Rosengart MR: Septic Shock: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA* 2015; 314: 708-17
21. Reinhart K, Perner A, Sprung CL, Jaeschke R, Schortgen F, Johan Groeneveld AB, Beale R, Hartog CS, European Society of Intensive Care M: Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2012; 38: 368-83

22. Albrecht FW, Glas M, Rensing H, Kindgen-Milles D, Volk T, Mathes AM: A change of colloid from hydroxyethyl starch to gelatin does not reduce rate of renal failure or mortality in surgical critical care patients: Results of a retrospective cohort study. *J Crit Care* 2016; 36: 160-165
23. Momeni M, Nkoy Ena L, Van Dyck M, Matta A, Kahn D, Thiry D, Gregoire A, Watremez C: The dose of hydroxyethyl starch 6% 130/0.4 for fluid therapy and the incidence of acute kidney injury after cardiac surgery: A retrospective matched study. *PLoS One* 2017; 12: e0186403
24. He B, Xu B, Xu X, Li L, Ren R, Chen Z, Xiao J, Wang Y, Xu B: Hydroxyethyl starch versus other fluids for non-septic patients in the intensive care unit: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2015; 19: 92
25. Hammond NE, Taylor C, Finfer S, Machado FR, An Y, Billot L, Bloos F, Bozza F, Cavalcanti AB, Correa M, Du B, Hjortrup PB, Li Y, McIntyre L, Saxena M, Schortgen F, Watts NR, Myburgh J, Fluid T, Fluidos I, George Institute for Global Health TACTGB, the RrN: Patterns of intravenous fluid resuscitation use in adult intensive care patients between 2007 and 2014: An international cross-sectional study. *PLoS One* 2017; 12: e0176292
26. Kief H: Morphological findings following single or multiple administration of gelatin plasma substitutes. *Bibl Haematol* 1969; 33: 367-79
27. Saw MM, Chandler B, Ho KM: Benefits and risks of using gelatin solution as a plasma expander for perioperative and critically ill patients: a meta-analysis. *Anaesth Intensive Care* 2012; 40: 17-32
28. Thomas-Rueddel DO, Vlasakov V, Reinhart K, Jaeschke R, Rueddel H, Hutagalung R, Stacke A, Hartog CS: Safety of gelatin for volume resuscitation--a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1134-42
29. Rochweg B, Alhazzani W, Gibson A, Ribic CM, Sindi A, Heels-Ansdell D, Thabane L, Fox-Robichaud A, Mbuagbaw L, Szczeklik W, Alshamsi F, Altayyar S, Ip W, Li G, Wang M, Wludarczyk A, Zhou Q, Annane D, Cook DJ, Jaeschke R, Guyatt GH, Group F: Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Med* 2015; 41: 1561-71
30. Roger C, Muller L, Deras P, Louart G, Nouvellon E, Molinari N, Goret L, Gris JC, Ripart J, de La Coussaye JE, Lefrant JY: Does the type of fluid affect rapidity of shock reversal in an anaesthetized-piglet model of near-fatal controlled haemorrhage? A randomized study. *Br J Anaesth* 2014; 112: 1015-23
31. Roger C, Louart B, Louart G, Bobbia X, Claret PG, Perez-Martin A, Muller L, Lefrant JY: Does the infusion rate of fluid affect rapidity of mean arterial pressure restoration during controlled hemorrhage. *Am J Emerg Med* 2016; 34: 1743-9
32. McIlroy DR, Kharasch ED: Acute intravascular volume expansion with rapidly administered crystalloid or colloid in the setting of moderate hypovolemia. *Anesth Analg* 2003; 96: 1572-7, table of contents
33. Feldheiser A, Pavlova V, Bonomo T, Jones A, Fotopoulou C, Sehouli J, Wernecke KD, Spies C: Balanced crystalloid compared with balanced colloid solution using a goal-directed haemodynamic algorithm. *Br J Anaesth* 2013; 110: 231-40
34. Lindroos AC, Niiya T, Silvasti-Lundell M, Randell T, Hernesniemi J, Niemi TT: Stroke volume-directed administration of hydroxyethyl starch or Ringer's acetate in sitting position during craniotomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57: 729-36
35. Lindroos AC, Niiya T, Randell T, Niemi TT: Stroke volume-directed administration of hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) and Ringer's acetate in prone position during neurosurgery: a randomized controlled trial. *J Anesth* 2014; 28: 189-97



36. Luostarinen T, Lindroos AC, Niiya T, Silvasti-Lundell M, Schramko A, Hernesniemi J, Randell T, Niemi T: Prone Versus Sitting Position in Neurosurgery-Differences in Patients' Hemodynamic Management. *World Neurosurg* 2017; 97: 261-266
37. Joosten A, Delaporte A, Ickx B, Touihri K, Stany I, Barvais L, Van Obbergh L, Loi P, Rinehart J, Cannesson M, Van der Linden P: Crystalloid versus Colloid for Intraoperative Goal-directed Fluid Therapy Using a Closed-loop System: A Randomized, Double-blinded, Controlled Trial in Major Abdominal Surgery. *Anesthesiology* 2018; 128: 55-66
38. Joosten A, Delaporte A, Mortier J, Ickx B, Van Obbergh L, Vincent JL, Cannesson M, Rinehart J, Van der Linden P: Long-term Impact of Crystalloid versus Colloid Solutions on Renal Function and Disability-free Survival after Major Abdominal Surgery. *Anesthesiology* 2019; 130: 227-236
39. Mercier FJ, Diemunsch P, Ducloy-Bouthors AS, Mignon A, Fischler M, Malinovsky JM, Bolandard F, Aya AG, Raucoules-Aime M, Chassard D, Keita H, Rigouzzo A, Le Gouez A, Group CW: 6% Hydroxyethyl starch (130/0.4) vs Ringer's lactate preloading before spinal anaesthesia for Caesarean delivery: the randomized, double-blind, multicentre CAESAR trial. *Br J Anaesth* 2014; 113: 459-67
40. Joosten A, Tircoveanu R, Arend S, Wauthy P, Gottignies P, Van der Linden P: Impact of balanced tetrastarch raw material on perioperative blood loss: a randomized double blind controlled trial. *Br J Anaesth* 2016; 117: 442-449
41. Martin C, Jacob M, Vicaut E, Guidet B, Van Aken H, Kurz A: Effect of waxy maize-derived hydroxyethyl starch 130/0.4 on renal function in surgical patients. *Anesthesiology* 2013; 118: 387-94
42. Gillies MA, Habicher M, Jhanji S, Sander M, Mythen M, Hamilton M, Pearse RM: Incidence of postoperative death and acute kidney injury associated with i.v. 6% hydroxyethyl starch use: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2014; 112: 25-34
43. Raiman M, Mitchell CG, Biccand BM, Rodseth RN: Comparison of hydroxyethyl starch colloids with crystalloids for surgical patients: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33: 42-8
44. Van Der Linden P, James M, Mythen M, Weiskopf RB: Safety of modern starches used during surgery. *Anesth Analg* 2013; 116: 35-48
45. Jacob M, Fellahi JL, Chappell D, Kurz A: The impact of hydroxyethyl starches in cardiac surgery: a meta-analysis. *Crit Care* 2014; 18: 656
46. Rasmussen KC, Secher NH, Pedersen T: Effect of perioperative crystalloid or colloid fluid therapy on hemorrhage, coagulation competence, and outcome: A systematic review and stratified meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4498
47. Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F, Groupe d'Etudes des Reactions Anaphylactoides P: Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology* 2003; 99: 536-45
48. Dong SW, Mertes PM, Petitpain N, Hasdenteufel F, Malinovsky JM, Gerap: Hypersensitivity reactions during anesthesia. Results from the ninth French survey (2005-2007). *Minerva Anesthesiol* 2012; 78: 868-78
49. Meng J, Rotiroti G, Burdett E, Lukawska JJ: Anaphylaxis during general anaesthesia: experience from a drug allergy centre in the UK. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017; 61: 281-289
50. Messina A, Pelaia C, Bruni A, Garofalo E, Bonicolini E, Longhini F, Dellara E, Saderi L, Romagnoli S, Sotgiu G, Cecconi M, Navalesi P: Fluid Challenge During Anesthesia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg* 2018; 127: 1353-1364
51. Futier E, Biais M, Godet T, Bernard L, Rolhion C, Bourdier J, Morand D, Pereira B, Jaber S, committee Ftm: Fluid loading in abdominal surgery - saline versus hydroxyethyl starch (FLASH Trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015; 16: 582

52. European Medical Agency: PRAC recommends suspending hydroxyethyl-starch solutions for infusion from the market. <http://www.europa.eu>. 2018
53. Cohen D: EMA calls for hydroxyethyl starch solutions to be taken off market. BMJ 2018; 360: k225
54. Doshi P: EMA recommendation on hydroxyethyl starch solutions obscured controversy. BMJ 2018; 360: k1287
55. Annane D, Fuchs-Buder T, Zoellner C, Kaukonen M, Scheeren TWL: EMA recommendation to suspend HES is hazardous. Lancet 2018; 391: 736-738
56. European Medical Agency - EMA-: Hydroxyethyl starch solutions: CMDh introduces new measures to protect patients. Medicines to remain on the market provided that training, controlled access and warnings on the packaging are implemented. . <http://www.europa.eu>. 2018