

Solutés de remplissage vasculaire

université BORDEAUX

Inserm

CHU Hôpitaux de Bordeaux

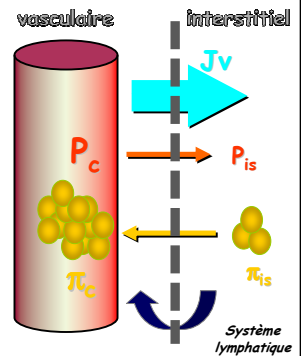


Pr Alexandre QUATTARA

Service d'Anesthésie Réanimation II, Hôpital du Haut-Lévêque,
Groupe Hospitalier Sud, CHU de BORDEAUX
Avenue Magellan 33604 Pessac cedex
alexandre.quattara@chu-bordeaux.fr

$$J_v \text{ (Loi de Starling)} = L_p A [(P_c - P_{is}) - \sigma (\pi_c - \pi_{is})]$$

- J_v , le flux hydrique
- L_p , conductivité hydraulique de la membrane (**perméabilité**)
- A , surface endothéliale d'échange
- $P_c - P_i$, gradient de **pression hydrostatique entre le capillaire** (P_c) et le secteur interstitiel (P_i)
- σ , le coefficient de réflexion osmotique de Staverman (membrane et molécule)
- $\pi_c - \pi_{is}$, gradient de pression osmotique des protéines (pression oncotique) entre le capillaire et le secteur interstitiel.



Cahier des charges...

- Préservation pression colloïdo-osmotique
- Préservation de l'équilibre acido-basique
- Pouvoir d'expansion au moins isovolémique (100%)
- Peu d'effet indésirables sur l'hémostase
- Pas d'effet sur l'inflammation
- Pas allergisant
- Coût minime

Cristalloïdes

- **Isotoniques**
 - Ringer-lactate
 - Sérum salé isotonique
 - Isosfundine
- **Hypertoniques**
 - NaCl 7,5%

Colloïdes

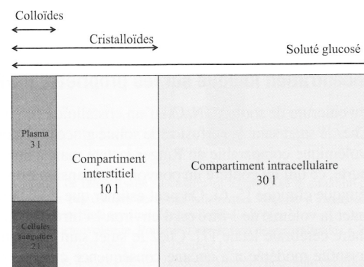
- **Naturel**
 - Albumine 4%, 5%, 20% et 25%
- **Synthèse**
 - Gélatines
 - Dextrans
 - Hydroxy-éthylamidons (HEA)

Solutés glucosé 5 ou 10%



Eau libre avec diffusion dans tous les compartiments de l'organisme (hyponatrémie et intoxication à l'eau)

Ne sont pas des solutés de remplissage et ne peuvent se substituer au plasma



Pour remplir le secteur vasculaire d'un litre il faudrait perfuser 14 litres de glucosé!

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

REVIEW ARTICLE

CRITICAL CARE MEDICINE

Simar B. Fink, M.D., and Jean-Louis Vincent, M.D., Ph.D., Editors

Resuscitation Fluids

John A. Myburgh, M.B., B.Ch., Ph.D., and Michael G. Mythen, M.D., M.B., B.S.

N Engl J Med 2013;369:1243-51.

Table 2. Recommendations for Fluid Resuscitation in Acutely Ill Patients.

Fluids should be administered with the same caution that is used with any intravenous drug. Consider the type, dose, indications, contraindications, potential for toxicity, and cost.

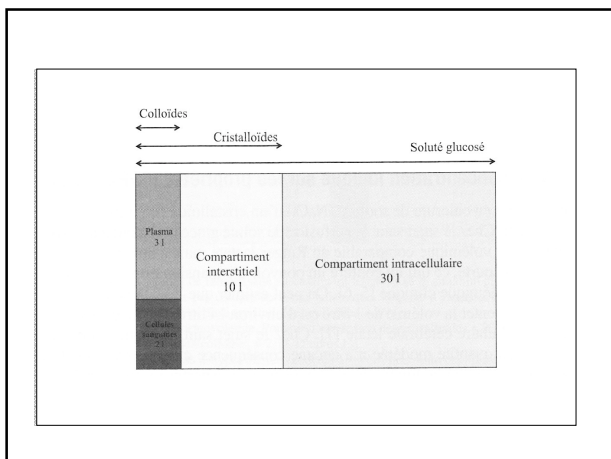
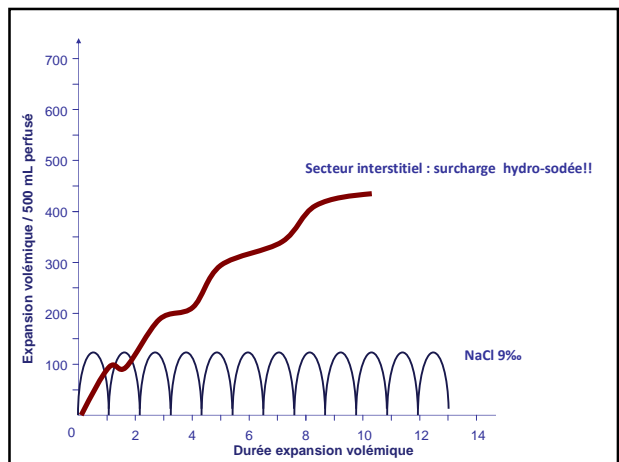
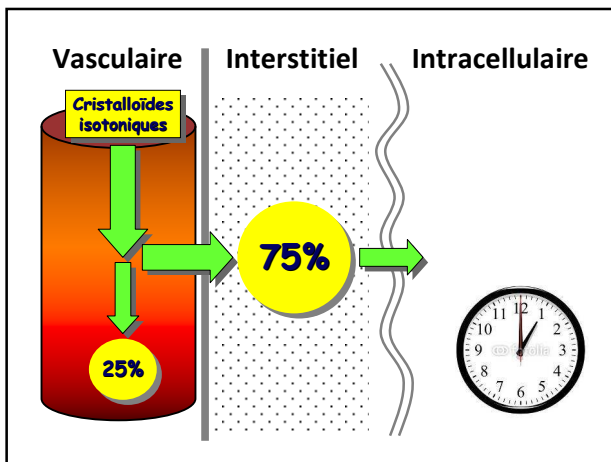
Fluid resuscitation is a component of a complex physiological process. Identify the fluid that is most likely to best and replace the fluid lost in equivalent volumes. Consider serum sodium, coagulation, and acid-base status when selecting a resuscitation fluid. Consider cumulative fluid balance and actual body weight when selecting the dose of resuscitation fluid. Consider the early use of catecholamines as concomitant treatment of shock.

Fluid requirements change over time in critically ill patients. The cumulative dose of resuscitation and maintenance fluids is associated with interstitial edema. Pathological edema is associated with an adverse outcome. Oliguria is a normal response to hypovolemia and should not be used solely as a trigger or end point for fluid resuscitation, particularly in the post-resuscitation period. The use of a fluid challenge in the post-resuscitation period (<24 hours) is questionable. The use of hypotonic maintenance fluids is questionable once dehydrative has been corrected.

Specific considerations apply to different categories of patients. Bleeding patients require control of hemorrhage and transfusion with red cells and blood components as indicated. Isotonic, balanced salt solutions are a pragmatic choice resuscitation fluid for the majority of acutely ill patients. Consider saline in patients with hypovolemia and alkalosis. Consider albumin during the early resuscitation of patients with severe sepsis. Saline or isotonic crystalloids are indicated in patients with traumatic brain injury. Albumin is not indicated in patients with traumatic brain injury. Hydroxyethyl starch is not indicated in patients with sepsis or those at risk for acute kidney injury. The safety of other semisynthetic colloids has not been established, so the use of these solutions is not recommended. The safety of hypertonic saline has not been established. The appropriate type and dose of resuscitation fluid in patients with burns has not been determined.

Cristalloïdes isotoniques

- En raison d'une diffusion facilitée dans le secteur interstitiel, ils permettraient un rétablissement précoce du potentiel de membrane et du fonctionnement cellulaire normal lors des hypovolémies majeures
Haupt MT et al. Crit Rev Lab Sci 1989
- Apport en cristalloïdes très supérieur au volume à compenser (X2-3 fois???) et prolongé dans le temps (risque d'inflation hydro-sodée)
Drobin D et al. Anesthesiology 1999
- Utilisation massive de cristalloïdes isotoniques peut avoir des effets néfastes sur la microcirculation
Funk W et al. Anesthesiology 1995
- Acide hyperchlorémique (sérum salé)



Etude expérimentale chez le Hamster

Hémodilution normovolémique (Ht finale = 30%)

3 groupes: contrôle vs RL vs Dextran

Critère de jugement: vélocité GR capillaire et pression partielle en O₂

Capillary RBC velocity

Oxygen partial pressure

Funk et al. Anesthesiology 1995

A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure

Didier Payen¹, Anne Cornélie de Pont², Yasser Sakr³, Claudia Spies⁴, Konrad Reinhart³, Jean Louis Vincent⁵ for the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Investigators

Crit Care Med 2008

Etude rétrospective (n=3147 patients) dont 1120 insuffisance rénale (36%)

Identification des facteurs de risque de mortalité

Table 2

Hazard ratios: results of multivariate Cox regression analysis for 60-day mortality in critically ill patients with acute renal failure

Characteristic	Hazard ratio	95% CI	P value
Age	1.02	1.01-1.03	<0.001
SAPS II (per point)	1.03	1.02-1.04	<0.001
Heart failure	1.38	1.05-1.81	0.02
Medical admission	1.68	1.35-2.08	<0.001
Mean fluid balance, L/24 hours	1.21	1.19-1.28	<0.001
Mechanical ventilation	1.50	1.14-2.11	<0.001
Liver cirrhosis	2.73	1.88-3.99	<0.001

CI, confidence interval; SAPS II, Simplified Acute Physiology Score II.

Cristalloïdes

Paramètre	Isofundine	Plasma	NaCl 9%	Plasmalyte	RL
Na ⁺ (mmol/l)	140	142	154	140	130
K ⁺ (mmol/l)	4	4,5	0	5,0	4
Ca ²⁺ (mmol/l)	2,5	2,5	0	0	1,4
Mg ²⁺ (mmol/l)	1	1,25	0	1,5	0
Cl ⁻ (mmol/l)	127	103	154	98	108
Lactate (mmol/l)	0	0	0	0	27,6
Acétate (mmol/l)	24	0	0	27	0
Malate (mmol/l)	5	0	0	0	0
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	0	24	0	0	0
Osmolarité (mOsm/l)	304	291	308	294	271

- Sérum salé « isotonique » est en fait légèrement hypertonique et n'a rien de physiologique. Sa teneur en chlore importante et expose au risque d'acidose hyperchlorémique (Equation de Stewart)
- RL, Isofundine et le Plasmalyte sont des solutés balancés (lactate, acétate et/ou malate)
- Sa solution tempo pour le RL est le lactate. Il est hypotonique
- Isofundine utilise comme tampon l'acétate et le malate
- Plasmalyte le tampon est l'acétate.
- Pouvoir d'expansion volémique augmente chez le patient hypovolémique (pression hydrostatique basse, constante d'élimination/4)

Pouvoir d'expansion volumique dépend de l'état volémique du patient

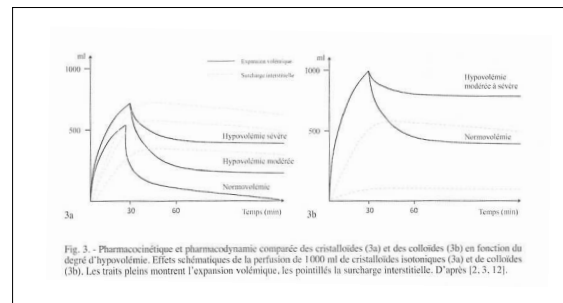


Fig. 3 - Pharmacocinétique et pharmacodynamie comparées des cristalloïdes (3a) et des colloïdes (3b) en fonction du degré d'hypovolémie. Effets schématisés de la perfusion de 1000 ml de cristalloïdes isotoniques (3a) et de colloïdes (3b). Les traits pleins montrent l'expansion volumique, les pointillés la surcharge interstitielle. D'après [2, 3, 12].

The CRYSTMAS Study

Guidet et al. Critical Care 2012

Etude prospective, multicentrique, randomisée, contrôlée

Patients septiques (n=196)

Evaluation efficacité et sécurité des HEA/cristalloïdes

Table 3 Efficacy outcomes.

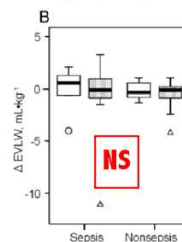
	HES 130/0,4 (n = 88)	NaCl 0,9% (n = 86)	p
Mean volume of study drug used, ml (SD)	1,379 (886)	1,709 (1,164)	0,0185
Mean time to initial HD5, hours (SD)	11,8 (10,1)	14,3 (11,1)	NS
Number of patients prescribed intravenous catecholamines (%)	88 (88,0)	87 (90,6)	NS

HD5, hemodynamic stabilization; SD, standard deviation; HES, hydroxyethyl starch; NaCl, sodium chloride; NS, not significant.

300 ml de différence, pertinence clinique?

(Crystalloid or colloid fluid loading and pulmonary permeability, edema, and injury in septic and nonseptic critically ill patients with hypovolemia*

Van Der Heijden et al



- 48 patients
- 1500mL vs 1800mL (p<0,05)

Crit Care Med 2009

Association Between a Chloride-Liberal vs Chloride-Restrictive Intravenous Fluid Administration Strategy and Kidney Injury in Critically Ill Adults

Mohd Yunus N et al. *JAMA* 2012; 308:1566-72

- Etude pilote avant/après (2008 vs 2009)
- Stratégie remplissage libérale vs restrictif en teneur en chlore

Table 2. Composition of Trial Fluids^a

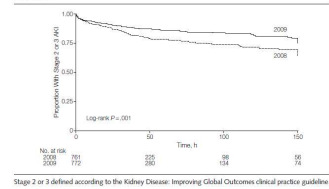
	0.9% Saline		4% Gelatin		Plasma-Lyte 148		Albumin	
		Hartmann			4%	20%		
Sodium	150	129	154	140	140	140	48-100	1
Potassium	0	5	0	5	0	0	0	0
Chloride	150	109	120	98	128	19		
Calcium	0	2	0	0	0	0	0	0
Magnesium	0	0	0	1.5	0	0	0	0
Lactate	0	29	0	0	0	0	0	0
Acetate	0	0	0	27	0	0	0	0
Gluconate	0	0	0	23	0	0	0	0
Octanoate	0	0	0	0	6.4	32		

^aAll concentrations in mmol/L.

Table 3. Incidence of Acute Kidney Injury Stratified by Risk, Injury, Failure, Loss, and End-Stage (RIFLE) Serum Creatinine Criteria

RIFLE class	No. (%) [95% CI] of Patients ^a		P Value
	Control Period (n = 760)	Intervention Period (n = 773)	
Risk	71 (9.0) [7.2-11.0]	57 (7.4) [5.5-9.0]	.16
Injury	48 (6.3) [4.5-8.1]	23 (3.0) [1.8-4.2]	.002
Failure	57 (7.5) [5.6-9.0]	42 (5.4) [3.8-7.1]	.10
Injury and failure	105 (14) [11-16]	65 (8.4) [6.4-10.0]	<.001

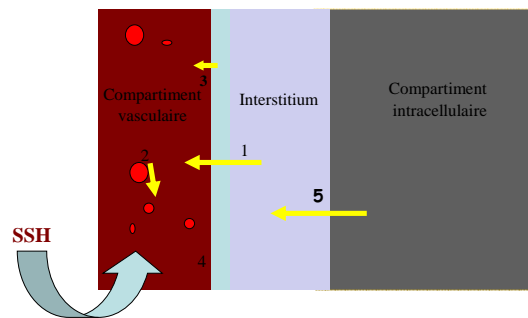
Figure 1. Development of Stage 2 or 3 Acute Kidney Injury (AKI) While in the Intensive Care Unit (ICU)



Solutés hypertoniques

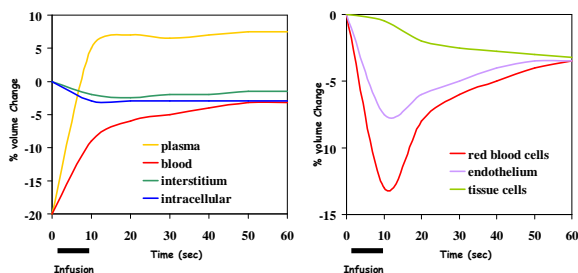
- Solutés hyperosmotiques : osmolalité > 300 mosm.kg⁻¹ (plasma)
- Espace de diffusion réduit au compartiment extracellulaire
- ≠ soluté hyperoncotique, soluté hyperosmotique dont l'espace de diffusion est réduit au compartiment plasmatique
- Soluté salé hypertonique (SSH) à 7.5% = soluté de référence
- Conséquences de la perfusion de SSH
 - ⇒ sur le compartiment vasculaire
 - ⇒ sur l'hémodynamique

Transferts hydriques après perfusion de SSH



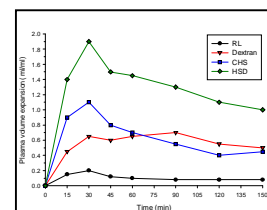
Variations de volume différents compartiments après injection de SSH/dextran 70 (6%)

Mazzoni et al. *Am J Physiol* 1988 ; 255 : H629-37



SSH + Colloïde

- Intérêt d'associer un dextran ou un HEA
- Renforce effet expansion volumique (intensité et temps)
- RescueFlow® (NaCl 7.5%, dextran 70 6%)
- HyperHES® (NaCl 7.2%, HEA 200/0.5/6%)

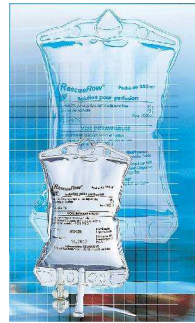


Kramer, 1997

Les différents SSH hyper osmotiques

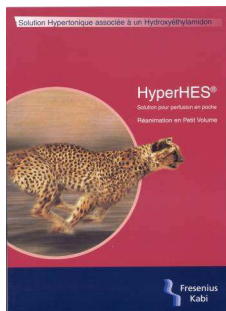
	RescueFlow®	HyperHES®
Concentration électrolytes	NaCl 7,5%	NaCl 7,2%
Concentration sodium	1283 mmol.l ⁻¹	1232 mmol.l ⁻¹
Osmolarité théorique	2567 mOsmol.l ⁻¹	2464 mOsmol.l ⁻¹
Colloïde	Dextran 70	HEA 200 / 0,5
Présentation	Poche souple 250 ml	Poche souple 250 ml
Dose recommandée	Bolus unique 250 ml	Bolus unique 250 ml
Laboratoire	BioPhausia AB, Belamont	Fresenius Kabi

RescueFlow®

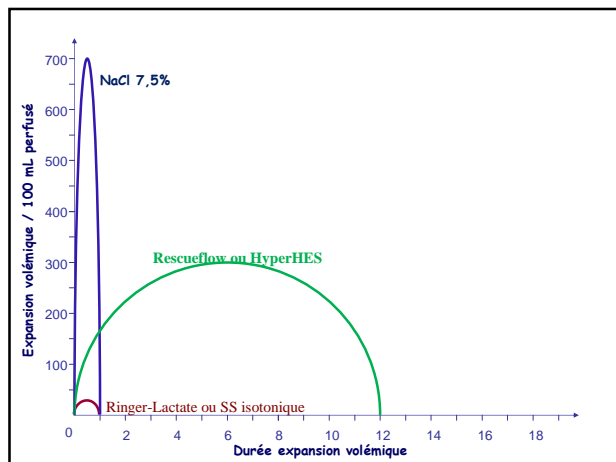


- NaCl 7,5% + Dextran 70 6%
- Poche de 250 ml
- Bolus unique 4 ml/kg (250 ml pour 60-70 kgs)
- Traitement initial de l'hypovolémie avec hypotension en rapport avec un état de choc traumatique

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
- Moins allergisant +++

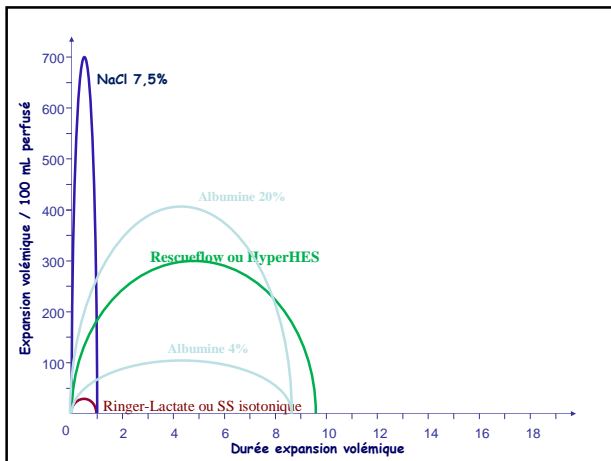


Albumine humaine

- Seul colloïde d'origine humaine utilisable comme soluté de remplissage
- 55% des protéines plasmatiques, 70% de la pression oncotique
- Principale protéine du pouvoir oncotique du plasma
- Transport de médicaments, hormones, enzymes
- Activité « scavenger des ROS »
- PM = 69 000 daltons
- Solutions iso-osmolaires à 4% (hypo-oncotique) et 20% (hyper-oncotique)

Albumine humaine

- Taux de transfert du capillaire vers le secteur interstitiel : 5% par heure (↗ sepsis ou insuffisance cardiaque)
- Pouvoir d'expansion volémique **80%** (Alb 4%) et **400%** (Alb 20%)
- **Durée d'expansion volémique 6-8 heures**
- 1/2 vie d'élimination : **18 jours**, catabolisme par le système réticulo-endothélial
- Pouvoir d'expansion volémique : **18 à 20 ml.g⁻¹**
- Cout et nécessité d'une traçabilité



THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE N Engl J Med 2004

ORIGINAL ARTICLE

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

The SAFE Study Investigators*

Etude prospective, randomisée et multicentrique

Patients hypovolémiques (n=6997)

Critère de jugement: Mortalité à J28

Figure 1. Kaplan-Meier Estimates of the Probability of Survival. P=0.26 for the comparison between patients assigned to receive albumin and those assigned to receive saline.

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE N Engl J Med 2007

ORIGINAL ARTICLE

Saline or Albumin for Fluid Resuscitation in Patients with Traumatic Brain Injury

The SAFE Study Investigators*

Outcome	Albumin Group	Saline Group	Relative Risk (95% CI)	P Value
All patients				
Deaths — no./total no. (%)				
Within 28 days	61/221 (27.6)	50/229 (21.7)	1.08 (0.76-1.53)	0.69
Within 4 hrs	60/221 (27.1)	49/217 (22.6)	1.07 (0.76-1.51)	0.69
Within 12 mo	69/220 (31.4)	49/216 (22.7)	1.09 (0.70-1.69)	0.62
Within 24 mo	71/224 (31.7)	42/200 (21.0)	1.01 (0.71-1.44)	0.93
Favorable score on the GCS at 24 mo	56/203 (27.6)	120/158 (76.0)	0.78 (0.65-0.94)	0.007
Survivors at 24 mo	56/132 (42.4)	120/156 (76.9)	0.95 (0.81-1.09)	0.41
Patients with a GCS score of 5-6				
Deaths — no./total no. (%)				
Within 28 days	10/100 (10.0)	30/108 (27.8)	1.01 (0.59-1.73)	0.92
Within 4 hrs	10/100 (10.0)	32/103 (31.1)	1.08 (0.59-1.92)	0.80
Within 12 mo	11/101 (10.9)	32/100 (32.0)	1.08 (0.59-1.92)	0.80
Within 24 mo	11/100 (11.0)	32/100 (32.0)	1.08 (0.59-1.92)	0.80
Favorable score on the GCS at 24 mo	51/100 (51.0)	77/100 (77.0)	0.67 (0.51-0.87)	0.002
Survivors at 24 mo	51/78 (65.4)	77/100 (77.0)	0.82 (0.71-1.12)	0.19
Patients with a GCS score of 7-12				
Deaths — no./total no. (%)				
Within 28 days	6/51 (11.8)	5/44 (11.4)	0.99 (0.33-3.00)	0.99
Within 4 hrs	6/49 (12.2)	6/41 (14.6)	0.88 (0.29-2.68)	0.14
Within 12 mo	6/49 (12.2)	6/40 (15.0)	0.82 (0.29-2.34)	0.71
Within 24 mo	6/49 (12.2)	6/37 (16.2)	0.74 (0.31-1.79)	0.50
Favorable score on the GCS at 24 mo	36/49 (73.5)	24/39 (61.5)	1.19 (0.81-1.74)	0.31
Survivors at 24 mo	36/41 (88.0)	34/31 (72.3)	1.13 (0.88-1.45)	0.14

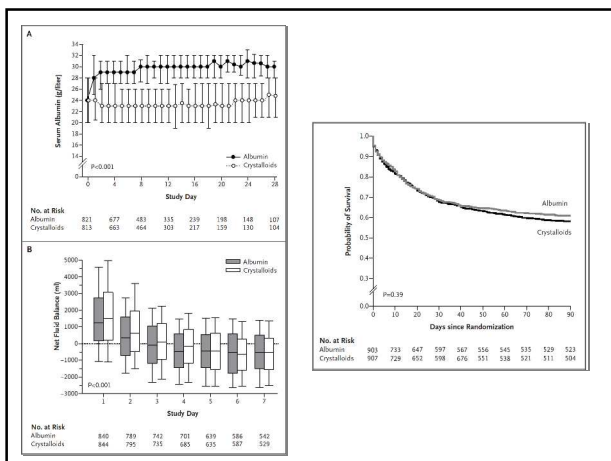
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Albumin Replacement in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock

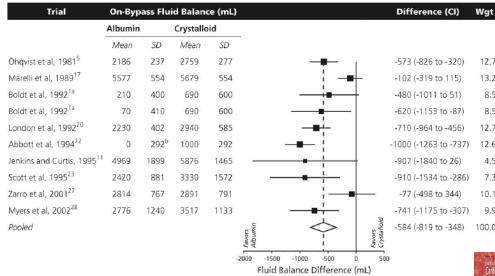
Gaironi P et al. N Engl J Med 2014;

Characteristic	Albumin Group (N=903)	Crystalloid Group (N=907)
Physiological variables†		
Heart rate — beats/min	105±22	106±20
Mean arterial pressure — mm Hg	74±16	73±15
Central venous pressure — mm Hg	10.0±4.9	9.8±4.7
Urine output — mL/hr		
Median	50	50
Interquartile range	20-100	25-100
Lactate — mmol/L		
Median	2.3	2.5
Interquartile range	1.4-4.2	1.6-4.3
Serum albumin — g/L	24.1±6.3	24.2±6.2
Hemoglobin — g/dL	10.9±2.1	11.0±2.0
Central venous oxygen saturation — %		
Median	71	73
Interquartile range	65-79	68-80



SOFAScore‡	6.00	5.62	—	0.23
Median				
Interquartile range	4.00-8.50	3.92-8.28		
SOFASubscore‡				
Cardiovascular	1.20	1.42	—	0.03
Median				
Interquartile range	0.46-2.31	0.60-2.50		
Respiratory	2.00	2.00	—	0.63
Median				
Interquartile range	1.56-2.48	1.57-2.50		
Renal	0.83	0.75	—	0.15
Median				
Interquartile range	0.14-2.14	0.07-2.00		
Coagulation	0.64	0.50	—	0.04
Median				
Interquartile range	0.00-1.62	0.00-1.59		
Liver	0.28	0.20	—	0.02
Median				
Interquartile range	0.00-1.00	0.00-0.92		

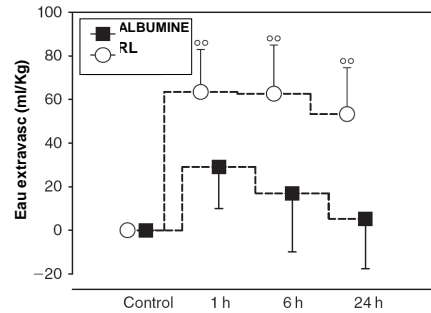
Balance hydrique: alb / crist



Russell, J *Journal of Cardiothoracic Vasc Anesth* 2004; 18: 429-37



Aggravation des lésions inflammatoires de la CEC: Poumon

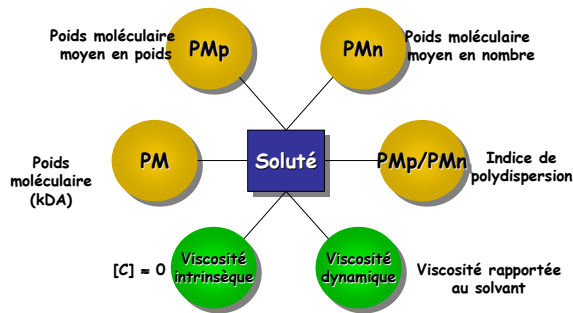


Rex S. *European Journal of Anaesthesiology* 2006; 23: 1-9



Colloïdes de synthèse

Caractéristiques physicochimiques communes



Colloïdes de synthèse Gélatines

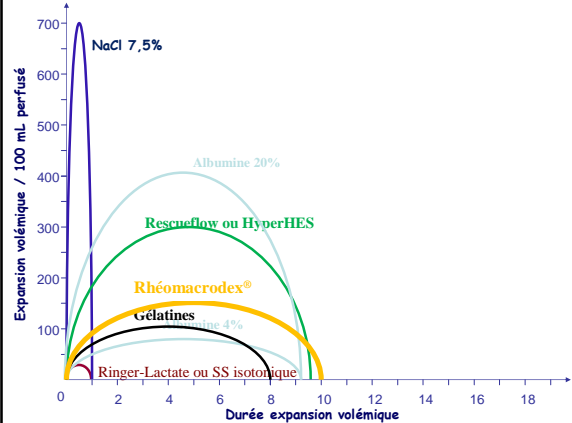
- Polypeptides obtenus par hydrolyse du collagène osseux de bœuf
 - gélatines fluides modifiées GFM (Plasmion®, Gélofusine®)
 - gélatines à pont d'urée (Haemacel®)
- Solutés légèrement hypertoniques
- Viscosité élevée pour les GFM
- Rhéologie : ↓ temps d'agrégation et ↑ seuil de dissociation des GR
- Élimination essentiellement rénale
- Pas d'accumulation dans l'organisme
- Teneur élevée en Ca²⁺ (Haemacel®)
- Attention aux hypercalcémies, aux hypokaliémies et aux digitaliques
- Risque allergie non négligeable

Colloïdes de synthèse Dextrans

- Ne sont plus commercialisés en France
- Polysaccharides d'origine bactérienne
- Élimination rénale dépendante de la taille des molécules
- Métabolisation avec synthèse de CO₂
- Réaction allergisantes +++
- Rhéologie
 - ↓ Viscosité sanguine / autres substituts à hémodilution équivalente (D40)
 - ↑ temps de formation des rouleaux érythrocytaires
 - Baisse de l'adhésion leucocytaire



Stoltz JF et al. *Ann Fr Anesth Réanim* 1986; 5: 193-203



Les colloïdes de synthèse Hydroxyéthylamidons (HEA)

- Polysaccharides naturels (polymères de glucose) synthétisés à partir de l'amidon de maïs (ou pomme de terre)
- Modification pour limiter leur hydrolyse enzymatique par l'α-amylose en C1 (hydroxyéthylation)
- Substitution sur une molécule de glucose d'un carbone C2 ou C6 (ou C3) par un radical hydroxyle
- Taux de substitution molaire (TSM), correspondant au nombre moyen de substitution par molécule de glucose (de 0 à 1) et conditionne la pharmacocinétique de l'HEA.
- Substitution C2 / C6 (effet amylose en C1) conditionne la durée d'expansion volémique mais aussi la toxicité
- TSM et rapport C2/C6 va indirectement conditionner la toxicité du produit (accumulation)
- Poids moléculaire (en nombre ou en poids) va conditionner la pharmacocinétique mais surtout les effets indésirables

Concentration Poids moléculaire TSM

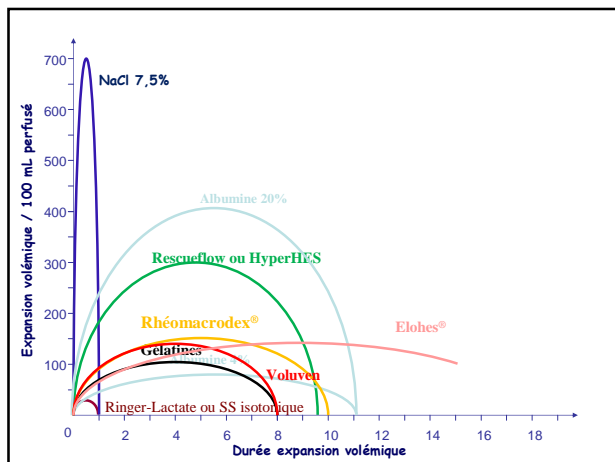
Voluven 6% 130/0,4

C2/C6 0,9

Tableau 4.- Classification pharmacocinétique simplifiée des hydroxyéthylamidons.

	Origine	PM (Kd)	Concentration (%)	TSM (nOH/mglucose)	Rapport C2/C6 (nOH C2 / nOH C6)
Voluven®	Maïs	130	6	0,4	9/1
Restorvol®	PDT	130	6	0,4	6/1
Heafusine®	Maïs	200	6 ou 10 %	0,5	
Hesteril®	Maïs	200	6	0,5	5/1
Elohes®	Maïs	200	6	0,6	9/1

PDT = pomme de terre. PM = poids moléculaire. TSM = taux de substitution molaire. Kd = kilodaltons. nOH = nombre de radicaux hydroxyles. C2 = carbone 2. C6 = carbone 6.



RestorVol®

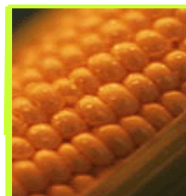


l'HEA 130/0,42 selon B. Braun
information scientifique

6%

C2/C6 = 6/1 (9/1 pour voluven)
donc durée de vie plus courte

B BRAUN
SHARING EXPERTISE

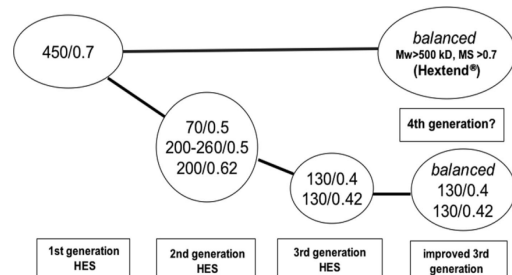


VERSUS



HEA de 3^{ème} et 4^{ème} génération: Solution « balancée » ou équilibrée

Boldt J Anesth Analg 2009;108:1574-82



Durée d'action moindre, accumulation moindre et toxicité moindre



Composition des solutés

	Plasma	NaCl 0,9%	RL	isofundine	Albumine 4%	Gelatine	HEA 130/04	HEA d 670/0,7	HEA 130/04 balancé
NA+	140	154	131	140	148	145	154	143	140
Cl-	103	154	112	127	148	120	154	124	118
K+	4,2	-	5,4	4	-	-	-	3	4
Mg	3	-	-	1	-	-	-	0,5	1
Phosphate	1,25	-	-	-	-	-	-	-	-
Ca++	2,5	-	1,84	2,5	-	-	-	2,5	2,5
Lactate	1	-	28,3	-	-	-	-	28	-
Acétate	-	-	-	24	-	-	-	-	24
Malate	-	-	-	5	-	-	-	-	5
Osmolarité (mOsmol/L)	291	308	276	304	300	279	308	307	296
Osmolalité (mOsmol/kg H2O)	287	286	256	287	290	268	298	300	292
Tonicité	iso	iso	hypo	iso	iso	hypo	iso	iso	iso

Efficacité et durée d'expansion volémique

Soluté	Efficacité pour 100ml	Durée (h)
Cristalloïdes		
RL	19	0,5
NaCl 0,9%	25	0,5
NaCl 7,5%	300-700	0,5
Colloïdes Naturels		
Albumine 4%	80	6-8
Albumine 20%	400	6-8
Colloïdes Synthèse		
Dextrans		
Rheomacrodex	180	4-6
Hemodex	100	12-24
Gélatine		
Plasmion	80-100	3-4
Gelofusine	80-100	3-4
Haemacel	80-100	3-4
HEA		
Elohes	100-140	10-18
Hesteril	100-140	4-8
Voluven	100-120	4-6

Effets secondaires des solutés de remplissage vasculaire

Communs

- Surcharge volémique
 - si cardiopathie
 - solutions concentrées
- Hémodilution
 - Hématocrite et facteurs de la coagulation
- Rhéologie

Spécifiques

- Allergie
- Hémostase
- Tolérance rénale
- Tolérance hépatique
- Risque infectieux

Allergie

ALBUMINE
réactions anaphylactoïdes
par patient : 0,099%

HEA
tolérance immuno-allergique proche
de celle de l'albumine (0,058%)

Effet du stockage par le SRE sur
l'immunité à long terme?

Laxenaire et al. Ann Fr Anesth Réanim 1994 ; 13 : 3

DEXTRANS
réactions anaphylactoïdes
0,273 % par patient
⚡ si PM élevé

GÉLATINES
6 x Risque HEA
surtout GPU (0,852%)
mécanismes ?

Toxicité rénale des HEA

- Caractère hyperoncotique de la molécule (chute de la filtration glomérulaire)
- Dépôts tubulaires d'HEA (vacuoles des tubules proximaux)
- Augmentation de la viscosité urinaire tubulaire

THE LANCET

Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients

Lancet 1996; 348: 1620-22

M L Cattanova, I Leblanc, Ch Legendre, C Mouquet, B Riou, P Coriat

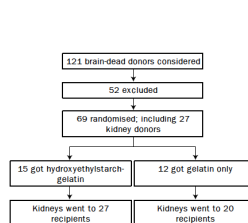


Figure 1: Flowchart of participants

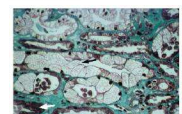
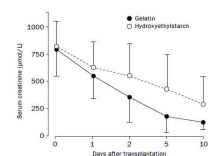


Figure 2: Kidney biopsy specimen showing tubular damage (arrow) with vacuolar degeneration.

Recours à l'EER dans les 8 jours suivant le greffe rénale
5% versus 33% (P<0,05)

Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis

Frank M. Brunkhorst, M.D., Christoph Engel, M.D., Frank Bloos, M.D., Ph.D.

N Engl J Med 2008;358:125-39.

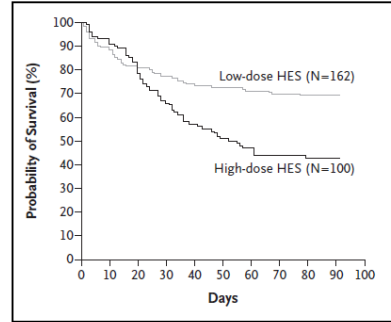
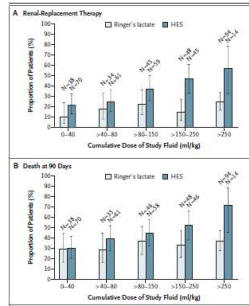
Etude VISEP

Etude randomisée prospective multicentrique double aveugle

Contexte : sepsis

527 patients

HEA 200/0,6 (=Elohes) vs RL



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

Guidet et al. Critical Care 2012

Etude prospective, multicentrique, randomisée et contrôlée sepsis sévère (n=196)

HEA6% 130/0,4 versus NaCl 0,9%

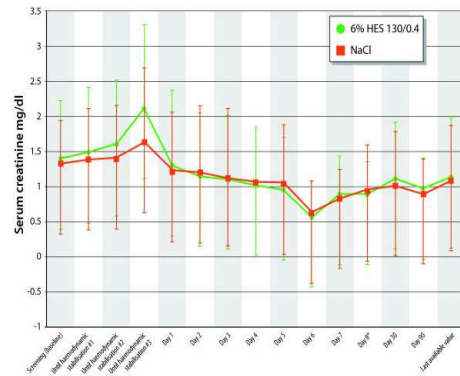
Critère de jugement principal: volume soluté pour obtenir une PAM ≥ 65 mmHg et 2 des 3 critères (PVC 8-12 mmHg, DU > 2 ml/kg/h ou SvcO $_2 > 70\%$)

Critère de jugement secondaire= Insuffisance rénale, durée de séjour, mortalité à 90J...

Table 3 Efficacy outcomes.

	HES 130/0.4 (n = 88)	NaCl 0.9% (n = 86)	p
Mean volume of study drug used, ml (SD)	1,379 (886)	1,709 (1,164)	0.0185
Mean time to initial HES, hours (SD)	11.8 (10.7)	14.3 (11.1)	NS
Number of patients prescribed intravenous catecholamines (n)	88 (88.0)	87 (89.6)	NS

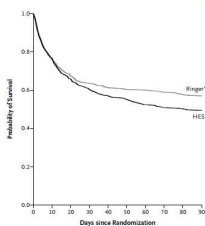
HES, hemodynamic stabilization; SD, standard deviation; HES, hydroxyethyl starch; NaCl, sodium chloride; NS, not significant.



Mortalité (Etude 6S)

Table 3. Primary and Secondary Outcomes.^a

Outcome	HES 130/0.42 (N=398)	Ringer's Acetate (N=400)	Relative Risk (95% CI)	P Value
Primary outcome				
Dead or dependent on dialysis at day 90 — no. (%)	202 (51)	173 (43)	1.17 (1.01–1.36)	0.03
Dead at day 90 — no. (%)	201 (51)	172 (43)	1.17 (1.01–1.36)	0.03
Dependent on dialysis at day 90 — no. (%)	1 (0.25)	1 (0.25)	—	1.00



Etude prospective randomisée multicentrique double aveugle
n= 800
Critère de jugement : critère composite
Mortalité à J90
EER à J90

NEJM

Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis
Andres Penar, M.D., Ph.D., Nicole Hanco, M.D.

Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care

John A. Myburgh, M.D., Ph.D., Simon Finfer, M.D., Rinaldo Bellomo, M.D.,

Objectif : Comparaison de la sécurité et l'efficacité des HEA nouvelle génération (130/0,4) et du NaCl 0,9% comme soluté de remplissage chez les patients de réanimation

ETUDE CHEST

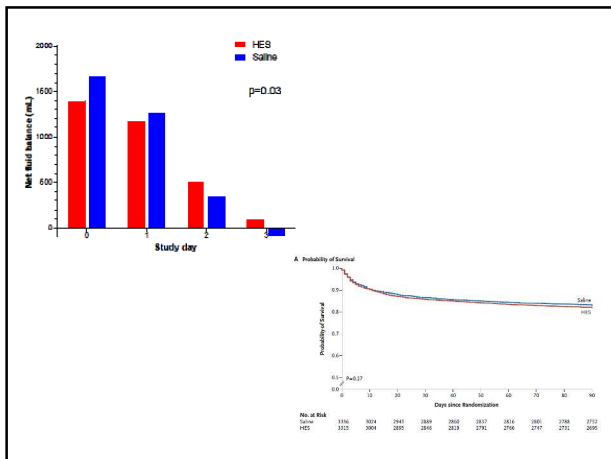


Table 2. Outcomes and Adverse Events.^a

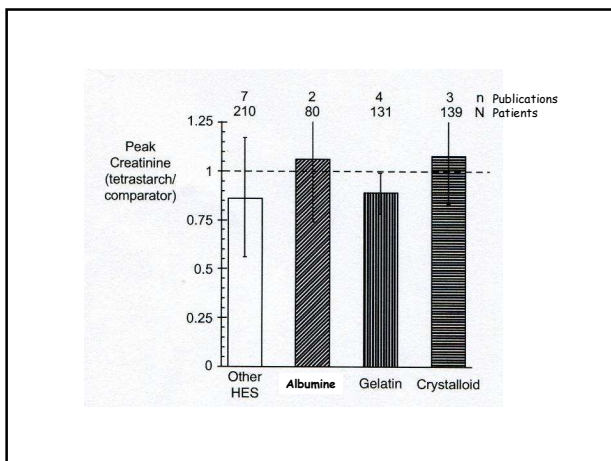
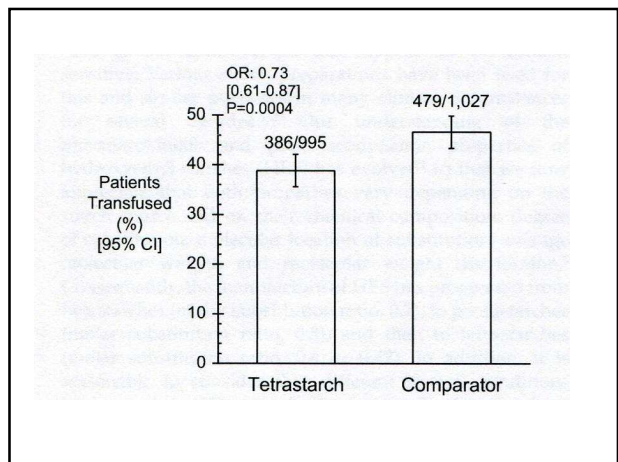
Variable	HES	Saline	Relative Risk (95% CI)	P Value
Outcome				
Primary outcome of death at day 90 — no./total no. (%)	597/3335 (18.0)	566/3336 (17.0)	1.06 (0.96 to 1.18)	0.26
Secondary outcomes — no./total no. (%)				
Renal outcomes				
RIFLE-R	1788/3309 (54.0)	1912/3335 (57.3)	0.94 (0.90 to 0.98)	0.007
RIFLE-I	1330/3265 (40.4)	1253/3300 (38.0)	0.93 (0.85 to 0.97)	0.005
RIFLE-F	336/3243 (10.4)	303/3263 (9.2)	1.12 (0.97 to 1.30)	0.12
Use of renal-replacement therapy	235/3332 (7.0)	196/3375 (5.8)	1.21 (1.00 to 1.45)	0.04
New organ failure^b				
Respiratory	540/2062 (26.2)	524/2094 (25.0)	1.05 (0.94 to 1.16)	0.39
Cardiovascular	663/3113 (21.3)	723/3108 (23.3)	0.91 (0.84 to 0.99)	0.03
Coagulation	142/2587 (4.8)	119/3010 (4.0)	1.20 (0.95 to 1.53)	0.13
Hepatic	55/2830 (1.9)	36/2887 (1.2)	1.56 (1.03 to 2.36)	0.03
Tertiary outcomes — no./total no. (%)				
Death in ICU	364/3313 (11.0)	360/3331 (10.8)	1.02 (0.89 to 1.17)	0.81
Death within 28 days	458/3313 (13.8)	437/3331 (13.1)	1.05 (0.93 to 1.19)	0.40
Death in hospital	483/3307 (14.6)	456/3324 (13.7)	1.06 (0.95 to 1.20)	0.30
			Mean Difference (95% CI)	
Service utilization — no.				
Days in ICU	7.3±0.2	6.9±0.2	0.4 (0.0 to 0.9)	0.07
Days in hospital	19.3±0.3	19.1±0.3	0.2 (-0.8 to 1.1)	0.72
Days receiving mechanical ventilation	6.0±0.2	5.7±0.2	0.4 (-0.1 to 0.8)	0.12
Days receiving renal-replacement therapy	5.6±0.4	5.5±0.4	0.1 (-0.1 to 1.2)	0.86
Treatment-related adverse events^c				
Any event — no./total no. (%)	180/3416 (5.3)	95/3358 (2.8)		<0.001
Pruritus	137/3416 (4.0)	73/3358 (2.2)		
Skin rash	34/3416 (1.0)	16/3358 (0.5)		
Other	9/3416 (0.3)	6/3358 (0.2)		
Serious adverse events — no./total no. (%)	2/3416 (0.1)	2/3358 (0.1)		0.98

Safety of Modern Starches Used During Surgery

Philippe Van Der Linden, MD, PhD,* Michael James, MB ChB, PhD, FRCA, FCA(SA),‡
Michael Mythen, MD FRCA,‡§¶ and Richard B. Weiskopf, MD¶
Anesth Analg 2013;116:35-48

Méta-analyse (59 études)
Patients périopératoires (n=4529)
HEA (n=2139)
Contrôle (n=2390): colloïdes
synthèse ou naturel et cristalloïdes

Figure 1. Mortality from all publications reporting such data. Bars are 95% confidence intervals.



Recours à l'EER postopératoire

7 études rapportent le recours à l'EER

HEA	Contrôle	OR [IC 95%]	Valeur de P
7/388 (1,8%)	12/402 (3,0%)	0,60 [0,23-1,53]	0,35

A l'exception d'une étude, les solutés contrôles étaient des colloïdes

Figure 2. Cumulative Incidence of Death Within First 28 Days After Randomization

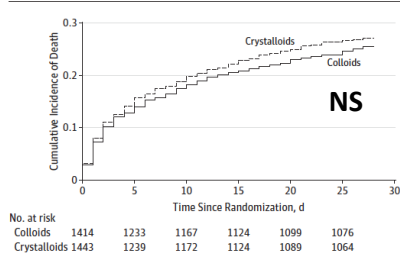
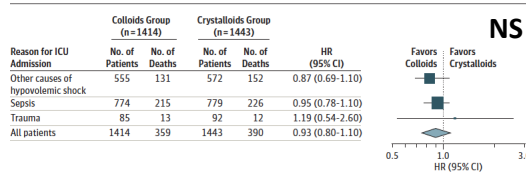


Table 2. Study Outcomes by Treatment Group

	No. (%) of Patients		RR (95% CI)	P Value*
	Colloids (n = 1414)	Crystalloids (n = 1443)		
Death				
Within 28 d	359 (25.4)	390 (27.0)	0.96 (0.88 to 1.04)	.26
Within 90 d	434 (30.7)	493 (34.2)	0.92 (0.86 to 0.99)	.03
In ICU	355 (25.1)	405 (28.1)	0.92 (0.85 to 1.00)	.06
In hospital	426 (30.1)	471 (32.6)	0.94 (0.87 to 1.02)	.07
No. of days alive and without the following treatment or condition	Mean (SD)	Mean Difference (95% CI)		
Mechanical ventilation within the first 7 d	2.1 (2.4)	1.8 (2.3)	0.30 (0.09 to 0.48)	.01
Mechanical ventilation within the first 28 d	14.6 (11.4)	13.5 (11.5)	1.10 (0.14 to 2.06)	.01
Renal replacement therapy within the first 7 d	4.8 (2.9)	4.6 (2.9)	0.2 (-0.4 to 0.8)	.99
Renal replacement therapy within the first 28 d	13.9 (11.3)	13.1 (11.4)	0.8 (-1.6 to 3.3)	.90
Organ failure (SOFA score <5) within the first 7 d	6.2 (1.8)	6.1 (1.8)	0.06 (-0.10 to 0.20)	.31
Organ failure (SOFA score <5) within the first 28 d	21.4 (10.3)	20.9 (10.6)	0.6 (-0.4 to 1.5)	.16
Vasopressor therapy within the first 7 d	5.0 (3.0)	4.7 (3.1)	0.30 (-0.03 to 0.50)	.04
Vasopressor therapy within the first 28 d	16.2 (11.5)	15.2 (11.7)	1.04 (-0.04 to 2.10)	.03
ICU stay within the first 28 d	8.3 (9.0)	8.1 (9.2)	0.2 (-0.5 to 0.9)	.69
Hospital stay within the first 28 d	11.9 (11.1)	11.6 (11.4)	0.3 (-0.5 to 1.1)	.37

Figure 3. Assessment of Treatment × Diagnosis Interaction and Death Within First 28 Days



Anomalies de l'hémostase par Gélatines

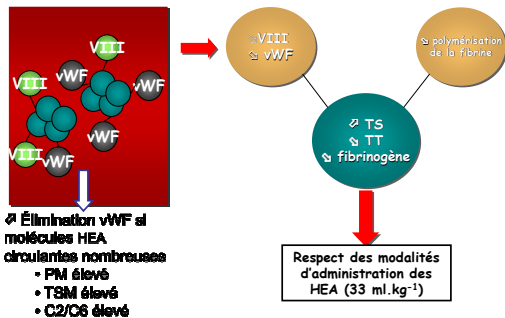
- ↓ Agrégation plaquettaire induite par la ristocétine
- vWF se lie à la gélatine par ses sites de liaison au collagène
- ↓ vWFag par augmentation de la clairance des complexes vWF-Gélofusine®
- ↓ synthèse de thrombine

de Jonge et al. *Thromb Haemost* 1998; 79: 286-90

- In vitro
- GF modifiée et à pont d'urée diminuent la formation du caillot
- Affinité des gélatines pour la fibronectine
- Altération de la polymérisation des monomères de fibrine
- GPU ↓ agrégation impliquant GPIIb-IIIa (concentration en calcium élevée)

Mortelmans et al. *Anesth Analg* 1995; 81: 1235-42

Anomalies de l'hémostase HEA



Albumines 5% vs HEA 130/0,4

Choi YS et al. *Minerva Anestesiol* 2010;76:584-91

Priming de CEC en chirurgie cardiaque

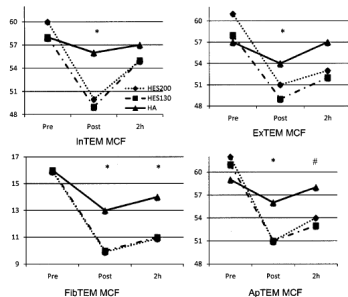
		Baseline	4 h after CPB	Reference value
TEG: γ (min)	HA	17±5	43±21*	12-27
	HES	15±3	39±22*	
TEG: γ₉₀ (min)	HA	26±8	43±21*	15-39
	HES	22±5	39±22*	
TEG: α (°)	HA	26±8	14±4*	14-46
	HES	32±10	15±7*	
TEG: MA (mm)	HA	48±8	34±7*	42-63
	HES	51±7	31±10*	
TEG: G (dynes cm ⁻²)	HA	4887±1542	2553±816*	3591-8514
	HES	5361±1523	2902±1237*	

Data are mean±SD. HA group priming with 5% human albumin; HES group priming with 6% hydroxyethyl starch 130/0.4. TEG: γ reaction time; TEG: γ₉₀ coagulation time; TEG: α α-angle; TEG: MA maximal amplitude; TEG: G shear elastic modulus. *P<0.05 compared with baseline values.



Albumine / HEA 130/0,5

Schramko A et al. *Anesth Analg* 2009;108:30-6



Albumine 4%
versus
HEA 200/0,5
ou 130/0,4

Priming RL
2000 ml

Meilleure
performance
hémostatique
pour Alb +++



Conséquences cliniques (HEA)

Kozek-Langenecker et al. *Anesth Analg* 2008;107:382-90



- Meta-analyse en chirurgie cardiaque
- 459 patients dans 7 études cliniques
- HES 130/0,4, vs HES 200/0,5.
- Diminution saignement et transfusion HES 130/0,4 vs HES 200/0,5
- Pas de différence sur la mortalité

HEA versus Gelatine et saignement

Van der Linden P et al. *Anesth Analg* 2005;101:629-34

- HES 130/0,4 (50 ml/Kg) versus gelatine
 - Saignement identique
 - Pas d'anomalie d'hémostase (tests de routine)
 - Pas de différence hémodynamique



Effets indésirables des HEA

**Ne pas utiliser les HEA
à fortes concentrations (>130 kDa)**

**Doses maximales quotidiennes
33 ml.kg⁻¹**

Risque infectieux

- Albumine et transmission de virus
 - Origine plasmatique, fractionnement, aucune transmission de virus infectieux à ce jour
- Albumine et prions
 - pas de cas documenté de transmission d'un agent non conventionnel
- Gélatines
 - Faible risque de transmission de l'agent de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB)
 - Extraction chimique détruisant l'infectivité de l'agent responsable de l'ESB
 - Dénaturation de 6 semaines à pH12
 - Hydrolyse de base à 115°C
 - Filtration
 - Chauffage à 138°C



INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

Date 12 novembre 2013

Hydroxyéthylamidon : Information importante concernant les restrictions d'utilisation des médicaments à base d'hydroxyéthylamidon (HEA)

Information destinée aux : urgentistes, SAMU, SMUR, unités de soins intensifs, anesthésistes-réanimateurs, services de réanimation médicale/chirurgicale/polivalente, centres de brûlés.

Madame, Monsieur,

En accord avec les autorités de santé européennes et l'Agence Nationale de sécurité du médicament et des Produits de santé (ANSM), les titulaires des spécialités à base d'hydroxyéthylamidon (HEA) souhaitent vous informer des résultats de la récente réévaluation du rapport bénéfice/risque.

Liste des spécialités à base d'hydroxyéthylamidon commercialisées en France en novembre 2013 et concernées par cette information

Spécialité	Titulaire d'AMM
HYPERHES, solution pour perfusion	Fresenius Kabi 5 Place du Marivél 92316 Sèvres Cedex Tél.: 01.41.14.26.00
ISOVOL 6 %, solution pour perfusion	B Braun Melsungen 204 avenue du Maréchal Juin 92100 Boulogne Billancourt Tél: 01.41.10.53.75
PLASMOHES 6%, solution pour perfusion	Aquetant 1 Rue Alexander Fleming 69007 Lyon Tél : 04.78.61.51.41
RESTORVOL 6 %, solution pour perfusion	B Braun Melsungen 204 avenue du Maréchal Juin 92100 Boulogne Billancourt Tél: 01.41.10.53.75
VOLUVEN, solution pour perfusion	Fresenius Kabi 5 Place du Marivél 92316 Sèvres Cedex Tél.: 01.41.14.26.00

Sur la base des résultats de ces études contrôlées randomisées, les autorités de santé européennes ont initié en novembre 2012 une réévaluation de la sécurité de l'ensemble des médicaments à base d'HEA autorisés en Europe. L'analyse a porté sur des données de la littérature scientifique, les données soumises par les laboratoires concernés, ainsi que par les auteurs des études cliniques et les acteurs concernés.

En juin 2013, le Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA a conclu que les bénéfices des solutions pour perfusion à base d'HEA ne l'emportaient plus sur leurs risques et a recommandé la suspension de ces produits du marché européen.

Depuis, le PRAC a analysé de nouvelles données non disponibles au moment de sa recommandation initiale, notamment de nouvelles études et de nouvelles propositions de mesures de minimisation des risques. Les laboratoires concernés se sont également engagés à réaliser des études complémentaires portant sur l'efficacité et la sécurité à long terme de ces médicaments.

Sur la base de l'ensemble des données disponibles à ce jour, le PRAC a finalement conclu que les spécialités à base d'HEA doivent uniquement être utilisées pour une population restreinte de patients. De nouvelles contre-indications et mises en garde sont en cours d'implémentation dans les résumés des caractéristiques des spécialités à base d'HEA et il est demandé aux laboratoires concernés de réaliser des études complémentaires.

Résumé des nouvelles recommandations

- 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 œdème 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.

Conclusion

- Pas de recommandation officielle sur l'utilisation d'un colloïde par rapport aux cristalloïdes en périopératoire
- Limiter les apports inutiles
 - Mesure du BES périopératoire
 - Limiter à \approx + 1200 ml
- Recommandations officielles sur utilisation HEA
 - Si HEA: HEA 130/0,4 +++ (dose maximale 33 ml.kg-1)
- Allergie +++ (gélatines et dextrans)
- Pas de recommandation officielle sur les solutés balancés
 - RL est un soluté balancé !
 - Isofundine est mieux balancé ?