52e congrès national d'anesthésie et de réanimation.
Infirmiers. Infirmier(e)s anesthésistes diplômé(e)s d'état
© 2010 Sfar. Tous droits réservés.

Solutés de remplissage vasculaire

G. Dingemans, C. Roger, L. Muller, J.-Y. Lefrant

Service des Réanimations, Division Anesthésie Douleur Urgences Réanimation, CHU Nîmes, Place du Pr Debré 30029 Nîmes cedex

INTRODUCTION

Le remplissage vasculaire est une des premières thérapeutiques utilisées devant une insuffisance circulatoire aiguë, que ce soit en anesthésie ou en réanimation. Son effet passe par une augmentation de la précharge cardiaque (remplissage des cavités cardiaques lors de la diastole) induisant une augmentation du volume d'éjection systolique et du débit cardiaque. Le but est une augmentation de la pression artérielle (notamment la pression artérielle moyenne), force motrice poussant les globules rouges aux niveaux des différentes microcirculations où l'oxygène est utilisé. Ce remplissage vasculaire utilise des solutés dont l'effet premier attendu est l'expansion volémique. Cependant, tous les solutés de remplissage ont des effets associés ou métaboliques. Il peut s'agir d'effets favorables tels que la normalisation d'une acidose lactique ou d'une insuffisance rénale induites par une hypovolémie. Il peut s'agir d'effets indésirables tels que des hyponatrémies induites par les solutés hypotoniques, des troubles de l'équilibre acidobasiques tels que l'acidose hyperchlorémique et des effets relatifs aux solutions tampons associées aux solutés (lactate, acétate). Ce texte est centré sur les troubles de perfusion tissulaire induits par l'excès de cristalloïdes et sur la toxicité rénale des colloïdes.

SOLUTES DE REMPLISSAGE VASCULAIRE, POUVOIR D'EXPANSION THEORIQUE ET BENEFICES ATTENDUS

Les solutés les plus utilisés pour le remplissage vasculaire sont les cristalloïdes isotoniques et les colloïdes de synthèse [1, 2, 3]. L'albumine, du fait de son prix et des obligations de traçabilité inhérentes aux médicaments dérivés du sang est un produit peu prescrit en première intention [3, 4]. Les colloïdes synthétiques les plus utilisés sont les hydroxyéthylamidons (HEA) et plus rarement les gélatines [2, 3, 4]. Les dextrans ne sont plus commercialisés du fait de leurs effets secondaires, notamment anaphylactiques [3, 4].

Pour mémoire, le soluté glucosé non ionique à 5 ou 10 % n'est pas un soluté de remplissage. Le volume persistant dans le secteur vasculaire après perfusion intraveineuse est insignifiant, car sa diffusion se fait rapidement dans tous les compartiments de l'organisme (Tableau 1) [5]. Ces solutés se comportent comme de l'eau libre et la perfusion de grands volumes induit un risque d'hyponatrémies et d'intoxication à l'eau aux conséquences cérébrales parfois sévères.

Tableau 1.- Volumes comparés de différents solutés nécessaires à l'obtention d'une expansion volémique de 1000 ml chez des sujets sains. D'après [5].

	Augmentation du volume plasmatique (ml)	Volume perfusé	Modification du volume interstitiel (ml)	Augmentation du secteur intracellulaire
Albumine 5 %	1000	1000		
Albumine 25 %	1000	250	- 750	
Glucosé 5 %	1000	14000	+ 3700	9300
Ringer lactate / SSI	1000	4700	+ 3700	
HEA 130/0.4	1000	1000		

Le faible coût et le peu d'effets indésirables apparents des cristalloïdes justifient leur large utilisation malgré un pouvoir d'expansion d'environ 20 % (Tableau 2). Les colloïdes synthétiques offrent un pouvoir d'expansion proche de 100% (80 à 120 % selon les produits, Tableau 2) mais avec des risques anaphylactiques, et de troubles de la coagulation et de la fonction rénale.

Un pouvoir d'expansion élevé permet de corriger plus efficacement et rapidement la volémie, limitant les risques de constitution d'une hypoperfusion tissulaire avec acidose lactique. Dans cette logique, le bénéfice attendu d'un colloïde devrait être supérieur à celui d'un cristalloïde. Cette supériorité n'a cependant jamais été démontrée.

Tableau 2.- Caractéristiques générales des principaux solutés de remplissage.

TYPE DE SOLUTE	Osmolalité (mmol/l)	Composition de la solution	Pouvoir d'expansion (1 = 100 % du volume perfusé reste en intra vasculaire)	Durée action (h)
Cristalloïdes isotoniques				
Ringer lactate (RL)	277	NaCl 0,6 % + lactate	0,19	-
NaCl 0,9 %	308	NaCl 0,9 %	0,22	-
Isofundine®	304	NaCl 0,8 % + acétate	0,2	
Cristalloïdes hypertoniques				
Hyperhes®	2464	NaCl 7,2% + HEA	2-3	-
RescueFlow®	2400	NaCl 7,5% + dextran 70	2-3	-

Colloïde naturel: Albumine				
4 %	250-350	NaCl 0,9 %	0,7	1-3
20 %	300	NaCl 0,9 %	3,5	1-3
Colloïdes de synthèse				
Gélatines				
Gélatines fluides modifiées				
à 3% : Plasmion®	320	RL	0,8-1	3
à 3 % : Plasmagel®	350	NaCl 0,9 %	0,8-1	3
à 2.5 % : Plasmagel® désodé	320	G 5 %	0,8-1	3
à 4 % : Gelofusine®	308	NaCl 0,9 %	0,8-1	3
Gélatine à pont d'urée				
A 3,5 % : Haemaccel®	300	NaCl 0,9 %	0,8-1	3
Hydroéthylamidons				
Haut poids moléculaire (≥ 200 Kd)				
à 6 % : Elohes®	304	NaCl 0,9 %	1-1,4	12-24
à 6 % : Hestéril®	308	NaCl 0,9 %	1-1,4	3-6
à 6 % : Heafusine®	310	NaCl 0,9 %	1-1,4	3-6
à 10 % : Heafusine®	310	NaCl 0,9 %	1,2-1,5	3-6
Bas poids moléculaire (130 Kd)				
à 6 % : Voluven® (amidon de maïs)	308	NaCl 0,9 %	1	6
à 6 % : Restorvol® (amidon de pomme de terre)	309	NaCl 0,9 %	1	6

(Kd = Kilodalton ; HEA = hydroxyéthylamidon)

Cette absence de supériorité nette d'un type de fluide peut être expliquée par les éléments suivants :

- Malgré l'apparente innocuité des cristalloïdes, leur utilisation unique impose de hauts volumes perfusés, exposant à une surcharge interstitielle délétère en période périopératoire [6, 7, 8].
- Le pouvoir d'expansion d'un cristalloïde peut être supérieur à 20 % dans certaines conditions [9], notamment en cas d'hypovolémie modérée.
- En dépit d'effets toxiques liés à l'utilisation massive de colloïdes, le respect des doses maximales et le développement d'HEA de faible taux de substitution molaire limitent les risques d'effets secondaires.

CRISTALLOÏDES ISOTONIQUES : AVANTAGES ET INCONVENIENTS

Les cristalloïdes isotoniques disponibles sont le sérum salé isotonique (SSI) et le Ringer lactate (RL). Si leur pouvoir d'expansion est comparable, leur composition chimique est très différente (Tableau 3), expliquant des différences cliniques notables.

Tableau 3.- Composition respective du plasma, du sérum salé isotonique (SSI) et du Ringer lactate (RL). Le SSI est discrètement hypertonique et expose à une acidose hyperchlorémique liée à sa concentration

supraphysiologique en anions forts chlore. Le Ringer lactate n'induit pas d'acidose compte tenu de sa concentration physiologique en chlore (cristalloïde balancé) mais expose à une alcalose métabolique à forte dose. Le RL est une solution hypotonique qui doit rendre son utilisation prudente chez le sujet neuro - agressé.

Concentrations ($mmol.L^{-1}$)	**Plasma**	**Sérum salé isotonique**	**Ringer lactate**
Na^+	142	154	130
K^+	5	0	4
Cl^-	103	154	108
Ca^{++}	2,5	0	0,91
Mg^{++}	1	0	0
HCO_3^-	27	0	0
Lactate	5	0	27,6
Osmolarité	295	308	277*

** Selon les fabricants, l'osmolarité peut varier.*

Avantages

Le faible pouvoir d'expansion volémique des cristalloïdes contraste avec leur large utilisation en pratique quotidienne [3]. Une partie de l'explication de ce paradoxe réside probablement dans les résultats de travaux portant sur un modèle de cinétique de la fuite vasculaire du RL chez le volontaire sain [9]. Lorsque du RL est administré à un sujet conscient normovolémique, le débit de fuite vers l'interstitium (« constante d'élimination ») est de 133 ml/min. Lorsque les sujets sont rendus hypovolémiques après soustraction de 450 puis 900 ml de sang, cette constante diminue respectivement à 100 puis à 34 ml/min, soit une division par 4 de la constante de fuite. L'efficacité volémique d'un cristalloïde est supérieure à la valeur classique de 20 % lors de la phase aiguë de l'hypovolémie et peut expliquer la confiance qu'accordent les praticiens à ces solutés au cours de situations d'hypovolémie modérée. Ceci n'est plus vrai lorsque le patient présente un syndrome de fuite capillaire dans le cadre d'une réponse inflammatoire systémique quelle qu'en soit l'origine. Des travaux anciens suggèrent que l'efficacité des cristalloïdes diminue avec le volume perfusé au cours du choc hémorragique, probablement par accroissement de la fuite capillaire [10].

Inconvénients

L'œdème tissulaire (en particulier digestif) inhérent à l'administration de hauts volumes de cristalloïdes pourrait altérer l'oxygénation tissulaire et participer au développement de syndromes de défaillance multiviscérale (SDMV). Sur un modèle d'hémorragie chez le rat, Moon et al. [11] montrent que le remplissage par cristalloïdes induit un œdème important dans le tissu cardiaque et le tube digestif, ce dernier étant le principal incriminé en clinique

dans la survenue du SDMV. Dans un modèle analogue, Wang et al. [12] montrent qu'un remplissage au Ringer lactate égal à 4 fois le volume perdu ne normalise pas les microcirculations hépatique, rénale, splénique, musculaire et intestinale évaluées par laser Doppler et ce malgré la normalisation des pressions de remplissage (doublement de la pression veineuse centrale). Dans un modèle de traumatisme crânien chez le rat[13], la réanimation par cristalloïdes (sérum salé) aggrave l'œdème cérébral et induit un œdème musculaire et mésentérique. Cet effet est moindre lorsque la réanimation utilise une macromolécule ou du sang total.

Une étude réalisée sur volontaire sain montre que la perfusion de 40 ml/kg de RL entraine une limitation du significative du débit expiratoire de pointe et une prise de poids persistante à la 24e heure [14]. Ceci suggère un stockage tissulaire des cristalloïdes qu'un organisme sain est incapable d'éliminer en totalité en 24 heures. En pathologie, une balance hydrosodée positive est associée à une surmortalité au cours du SDRA et chez des patients en insuffisance rénale aiguë [15, 16]. En traumatologie, un remplissage « supranormal » par Ringer lactate chez des patients polytraumatisés est à l'origine d'un œdème mésentérique avec syndrome du compartiment abdominal et surmortalité par SDMV [17]. En corolaire, le volume de cristalloïdes administré en préhospitalier et aux urgences chez des patients admis pour fractures complexes des membres inférieurs est un facteur indépendant de survenue d'un syndrome du compartiment abdominal, même en l'absence de traumatisme abdominal associé [18]. En chirurgie abdominale réglée, la restriction des volumes de cristalloïdes au cours de la période périopératoire améliore la cicatrisation, réduit l'incidence des nausées et vomissements et raccourcit les délais de reprise de transit et la durée d'hospitalisation [7, 8, 19, 20, 21].

Les hautes doses (> 30 ml/kg) de SSI induisent, selon le modèle de Stewart, une acidose hyperchlorémique en raison de la concentration supra physiologique (154 mmol/l) en Chlore (anions forts) [22]. Bien que son importance clinique ne soit pas formellement démontrée, l'acidose hyperchlorémique pourrait être un facteur d'aggravation hémodynamique lors des états de choc [23]. Ces acidoses ne sont pas observées avec le RL aux mêmes doses en raison d'une concentration en chlore proche de celle du plasma [24] et de la présence d'ion lactate. Des types de solutés comme le RL sont dits solutés balancés. Dans la mesure où l'ion lactate est une base, l'utilisation de larges volumes de RL expose au risque d'alcalose métabolique. Le RL contenant du potassium, ce soluté est classiquement contre-indiqué au cours des hyperkaliémies. Un nouveau cristalloïde isotonique balancé a été commercialisé récemment, utilisant comme tampon l'acétate et le malate (Isofundine®), précurseurs du bicarbonate. La supériorité de ces nouveaux solutés par rapport au Ringer lactate ou au SSI n'est pas démontrée. Néanmoins, l'acidose hyperchlorémique induite par le SSI peut également être à l'origine d'hyperkaliémies. Dans un travail randomisé comparant un remplissage au RL contre SSI chez 51 patients subissant une transplantation rénale, l'incidence d'hyperkaliémies graves était significativement supérieure dans le groupe SSI en raison d'acidoses plus fréquentes [25]. Enfin, le RL expose au risque d'hyponatrémie (concentration sodique de 6g/l) et d'hypoosmolarité (osmolarité de 277 mmol/l) potentiellement délétères au cours d'affections cérébrales aiguës [26].

CRISTALLOÏDES HYPERTONIQUES

Ils sont essentiellement représentés par le sérum salé hypertonique à 7,5 % (SSH). Ce soluté est commercialisé sous forme d'une association à une macromolécule dans le but théorique d'augmenter sa durée d'action. La macromolécule associée peut être soit un HEA (Hyperhes®) soit un dextran de 70 Kd (RescueFlow®). Compte tenu des risques anaphylactiques liés aux dextrans, le choix du soluté hypertonique avec HEA semble logique. Du fait de l'hypertonicité, des volumes perfusés supérieurs à 250 ml exposent à des niveaux de natrémie supérieurs à 160 mmol/l à l'origine de complications graves[27]. Expérimentalement, le SSH exerce de multiples effets favorables sur la microcirculation et les fonctions immunitaires [28, 29]. Au niveau macrocirculatoire, le SSH exerce une expansion volémique de 2 à 3 fois le volume perfusé avec augmentation des pressions de remplissage et du débit cardiaque au cours du choc hémorragique [30] et du choc septique [31, 32, 33]. Le SSH exerce en outre des effets inotropes positifs directs [33]. Une administration trop rapide est associée à des hypotensions et des arythmies. Les effets hémodynamiques du SSH sont transitoires puisque la durée d'action du SSH est de deux à trois heures au cours du choc septique et ce, même si une macromolécule lui est associée, suggérant un effet modeste de l'adjonction d'une macromolécule [31, 32]. Une étude de cohorte publiée en 1997 suggérait que les patients traumatisés crâniens et hypotendus avaient une survie double s'ils recevaient une association SSH-dextran, mais la puissance de cette étude reste modeste [34] et ces résultats n'ont pas été confirmés [35]. Avec un niveau de preuve faible, il semble que les patients traumatisés les plus graves, particulièrement en cas de traumatisme pénétrant, pourraient bénéficier de l'association SSH-macromolécule, particulièrement en préhospitalier [36, 37].

COLLOÏDES : AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS DES DIFFÉRENTS SOLUTES

De nombreuses études de pratique montrent que malgré une forte controverse, l'utilisation des colloïdes est très fréquente [1, 2, 3, 4]. Les colloïdes les plus prescrits sont le HEA et à un moindre degré les gélatines [3, 4]. L'albumine est peu utilisée comme soluté de remplissage en première intention. Les dextrans sont abandonnés en France en raison de leurs effets secondaires [3, 4].

Albumine

Protéine endogène de petite taille, la quantité totale d'albumine est de 4 à 5 g/kg, dont un tiers se trouve dans le secteur vasculaire et 2/3 dans l'interstitium. Malgré sa petite taille, l'albumine ne traverse pas la membrane vasculaire chez le sujet sain. Ce fragile équilibre semble facilement rompu en pathologie. Au cours du choc hypovolémique ou de la chirurgie lourde, une fuite d'albumine est fréquemment observée [38]. Ces constatations sont également valables au cours du sepsis où l'administration d'albumine marquée par un radio-isotope chez des patients septiques montre une fuite majeure d'albumine vers le secteur interstitiel avec

constitution d'œdème [39]. La perfusion d'albumine à 4 % est en effet responsable d'une élévation modeste voire nulle de la pression oncotique chez les patients de réanimation [40]. L'administration d'albumine chez les patients de réanimation semble logique dans la mesure où les patients ayant une hypoalbuminémie ont un pronostic défavorable [41, 42]. Une méta analyse [43]portant sur 30 études randomisées (1419 patients) concluait à un excès de mortalité avec l'albumine de 6 %, soit un décès attribuable pour 17 patients. Ces conclusions ont été infirmées par trois travaux récents. L'étude SAFE [44], essai randomisé contrôlé portant sur 6997 patients de réanimation a comparé un remplissage avec sérum salé isotonique contre de l'albumine à 4 %. Aucune différence de mortalité n'était observée entre les 2 groupes. Ce travail montre que l'albumine n'induit pas de mortalité spécifique avec une efficacité de remplissage comparable au SSI. Une nouvelle méta analyse publiée en 2004 concluait que l'albumine est le colloïde induisant le moins d'effets secondaires[45]. Une revue de littérature récente portant sur 71 études randomisées contrôlées (3782 patients) comparant l'albumine à d'autres solutés de remplissage suggère que l'administration d'albumine diminue la morbidité des patients hospitalisés en réanimation [41]. Cet effet est plus marqué dans les groupes où l'albuminémie est la plus basse (brûlures, cirrhose…) que chez les patients de chirurgie ou de traumatologie. Les auteurs soulignent « l'effet protecteur évident » du maintien d'une pression oncotique normale par l'administration d'albumine en termes de gestion de la balance hydrique. La question de l'albumine est à la frontière entre remplissage et correction de l'hypoalbuminémie (« albumine médicament »). Dans une étude randomisée publiée en 2006, la correction d'hypoalbuminémies chez les patients de réanimation permettait de diminuer les défaillances d'organes [46]. L'utilisation d'albumine concentrée doit être cependant prudente. Une étude de cohorte récente suggère qu'au cours des états de choc, l'administration d'albumine hyperoncotique pourrait être associée à un risque accru d'insuffisance rénale et de mortalité [47].

En résumé, la tolérance de l'albumine isotonique est excellente, mais son pouvoir d'expansion chute rapidement chez les patients en syndrome de fuite capillaire. Il n'y a pas de mortalité attribuable à l'utilisation de cette molécule. Le prix élevé de ce produit, le risque de transmission de maladies à prion et son pouvoir d'expansion modéré font qu'il ne reste quasiment plus d'indications d'albumine pour le remplissage en situation d'urgence. L'utilisation de l'albumine pour corriger l'hypoalbuminémie des patients de réanimation est probablement plus licite que pour le remplissage vasculaire. Des études contrôlées sont en cours pour éclaircir cette question.

Gélatines

Les gélatines proviennent de la dégradation du collagène d'os de bovidés. Ces produits ont une durée d'action courte (2-3 h) et sont essentiellement éliminés par filtration glomérulaire. Leur pouvoir de remplissage est modeste (80 %) car environ 20 % de la quantité administrée passe rapidement dans l'interstitium. Les effets sur la coagulation sont plus modestes que ceux des dextrans mais les tests d'agrégabilité sont modifiés in vitro par les gélatines. Les gélatines peuvent même être considérées comme procoagulantes [48]. En France, les gélatines sont à l'origine de 95% des accidents anaphylactiques impliquant un colloïde [49].

Hydroxyéthylamidons (Tableau 4)

Les HEA sont des polysaccharides naturels proches du glycogène, composés de longues chaînes de polymères de glucose ramifiés (amylopectine) substitués par un radical hydroxyle soit sur le carbone C2, soit sur le carbone C6. Le taux de substitution sur C2 est plus important, car C6 (C2 > C6) est un site de ramification de la molécule. Le branchement linéaire se fait en C4. La molécule non ramifiée est appelée amylose, la molécule ramifiée l'amylopectine. In vivo, l'amylase plasmatique dégrade la molécule initiale dont le poids moléculaire (PM) in vitro varie entre 100 et 1000 kilodaltons (kD) en molécules de plus petit PM qui restent oncotiquement actives. Ainsi, le PM in vivo résulte du métabolisme progressif de la molécule initiale et constitue le déterminant principal du pouvoir d'expansion volémique et de la tolérance. Le nombre de radicaux hydroxyles substitués, qui empêchent la dégradation par l'amylase, est représenté par le taux de substitution molaire (TSM) dont la valeur varie de 0 à 1. La stratégie industrielle initiale fut de créer des HEA de haut PM fortement substitués afin de garantir un pouvoir d'expansion maximal et prolongé. Ce postulat a été mis en défaut, car responsable d'effets secondaires nombreux et sévères représentés par des insuffisances rénales et des coagulopathies de type maladie de Willebrand acquises. Il est actuellement bien démontré que le déterminant des coagulopathies cliniques induites par les HEA est conditionné par les TSM élevés et non par le PM [50]. A l'inverse, un PM élevé conditionne largement les effets néphrotoxiques des HEA. La stratégie des industriels a donc été de chercher un artifice permettant de synthétiser des HEA de bas PM (130 kD) mais conservant un bon pouvoir d'expansion volémique et une durée d'action de plusieurs heures. L'action de l'amylase ayant lieu en C1, toute substitution proche (en C2 notamment) va limiter la dégradation de la molécule, conservant ainsi son pouvoir d'expansion et sa demi-vie. Ainsi, le ratio C2/C6 représentant le nombre de carbones substitués en C2 conditionne la stabilité du produit in vivo. Pour les HEA d'ancienne génération, le ratio C2/C6 était de l'ordre de 5/1 à 5/3. Le Voluven® possède un rapport 9/1 qui explique un pouvoir d'expansion et une durée d'action comparables aux produits précédant malgré un PM moins élevé (130 kD contre 200 à 450 antérieurement) et un TSM plus faible (0,4 contre 0,5). La sécurité rénale apportée par un PM faible reste à démontrer sur de grands effectifs même si plusieurs études récentes plaident en faveur d'une excellente tolérance rénale des HEA de dernière génération [51, 52, 53]. Les HEA disponibles étaient habituellement obtenus à partir du maïs, car ce dernier constitue un substrat fortement constitué de molécules branchées de type amylopectine, analogues au glycogène. Un nouvel HEA obtenu à partir d'amidon de pomme de terre a été très récemment commercialisé par le laboratoire B-Braun (Restorvol®) avec les mêmes caractéristiques apparentes (HEA 6% 130 : 0,42 6/1) que son concurrent direct, Voluven® (HEA 6%, 130 : 0,4 9/1), commercialisé depuis quelques années par le laboratoire Fresenius-Kabi. La principale différence entre les 2 produits réside dans le rapport C2/C6 qui est de 6/1 pour Restorvol® (contre 9/1 pour Voluven®) qui conférerait logiquement une durée de vie plus courte à ce nouvel HEA. Par ailleurs, le Restorvol® comporte moins de chaines branchées (moins d'amylopectine, plus d'amylose), ce qui pourrait lui conférer des propriétés allergisantes et d'interférences avec certaines substances mais ce point reste à démonter.

Enfin, une étude expérimentale suggère une altération plus importante de la coagulation avec les HEA (200 : 0,5) de pomme de terre comparé à des HEA (200 : 0,5) de maïs [54]. Les résultats de cette étude déjà ancienne n'ont pas été confirmés. Les caractéristiques des différents HEA sont résumées dans le tableau 4.

Les HEA sont les colloïdes les moins allergisants. Dans une étude Française réalisée sur un an en 2000 portant sur 518 réactions anaphylactiques, 21 cas étaient attribuables à des colloïdes dont un seul lié aux HEA [49].

La tolérance rénale des HEA reste sujette à débat. La toxicité rénale des HEA est liée au caractère hyperoncotique des solutions responsable d'une chute de la filtration glomérulaire [47] et à un dépôt tubulaire d'HEA matérialisé par la mise en évidence de vacuoles dans les tubules proximaux [55]. Une augmentation de viscosité urinaire au niveau tubulaire constituerait un troisième mécanisme de toxicité dont l'importance reste toutefois moins claire. L'ensemble des études réalisées au cours des 15 dernières années montre que les complications rénales des HEA sont liées à l'administration prolongée de fortes doses d'HEA de haute concentration (> 6 %) et/ou de PM élevé (200 kD) et de TSM élevé (≥ 0,5). Ce point est bien illustré par les résultats de l'étude VISEP [56] qui démontre que l'utilisation prolongée (21 j) d'un HEA fortement concentré (10 %), de haut PM (200 kD) et de TSM élevé (0,5) au cours du choc septique induit une augmentation du nombre d'épurations extra rénales directement corrélée à la dose cumulée. Une étude rétrospective portant sur plus de 3000 patients de réanimation ne montre cependant aucun effet délétère des HEA sur la fonction rénale [4]. Dans le cadre de la transplantation rénale, une étude très récente montre que l'utilisation d'HEA 6% 130 : 0,4 9/1 (Voluven®) chez les donneurs semble limiter les effets délétères sur la fonction rénale des receveurs [57] constatés initialement avec des HEA de haut PM fortement substitués (HEA 6 % 200 : 0,6) [55]. Dans le même ordre d'idée, 4 études très récentes portant sur la période péri opératoire en chirurgie cardiaque et vasculaire majeure montrent l'absence d'effets délétères des HEA 130 : 0,4 comparés à d'autres macromolécules naturelles ou synthétiques [51,52,58,59]. Au total, en période périopératoire, l'administration d'HEA de dernière génération (HEA 130 : 0,4 9/1) doit être considérée comme sûre si les doses recommandées (< 50 ml/kg) sont respectées. Dans les états de choc septique, lorsque l'administration d'un colloïde est décidée, un HEA 6% 130 : 0,4 réunit le meilleur rapport bénéfice/risque si la dose maximale est respectée [60].

Les HEA interfèrent comme tous les colloïdes avec la coagulation, de façon plus importante que l'albumine et les gélatines et moindre que les dextrans [61]. Les effets sur la coagulation sont d'autant plus importants que le PM et le TSM sont élevés [62]. Cette hypocoagulabilité est liée à un trouble de l'agrégabilité plaquettaire par interférence de l'HEA avec le facteur VIII : C [63, 64, 65]. En situation aiguë, les HEA n'affectent pas significativement la coagulation, et ce même pour des doses atteignant 38 ml/kg pour les HEA 200 : 0,5 [66] et 50 ml/kg pour les HEA 130 : 0,4 [67, 68]. Si ces doses maximales sont respectées, une revue récente de littérature portant sur 7 essais et 449 patients montre que cette coagulopathie n'a pas d'incidence clinique et est biologiquement réduite par l'utilisation d'HEA de dernière génération (6% 130 : 0,4) [65].

Les HEA pourraient exercer des effets favorables sur la microcirculation. Deux études expérimentales récentes suggèrent que la prescription ciblée d'HEA 130 : 0,4 en peropératoire pourrait avoir des effets microcirculatoires favorables sur la circulation splanchnique et préserver la vitalité des anastomoses digestives [69, 70].
En résumé, les HEA sont les colloïdes les moins allergisants. Leurs effets secondaires sur la fonction rénale et la coagulation n'ont pas d'incidence clinique au cours de la période périopératoire si les doses maximales autorisées sont respectées. L'expérience clinique validée de l'HEA 130 /0,4/9-1 dans de nombreuses publications offre une marge de sécurité supplémentaire justifiant l'augmentation de la dose maximale autorisée de 33 à 50 ml/kg/j.

Tableau 4.- Classification physicochimique simplifiée des hydroxyéthylamidons.

	Origine	**PM (Kd)**	**Concentration (%)**	**TSM** (*n*OH/*n*glucose)	**Rapport C2/C6** (*n*OH C2 / *n*OH 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.

CHOIX D'UN SOLUTÉ : CRISTALLOÏDES OU COLLOÏDES ?

L'intérêt fondamental d'un colloïde est que son pouvoir d'expansion reste toujours supérieur [71, 72] et plus rapide [73] que celui d'un cristalloïde ce qui rend sa prescription licite dans les situations d'hypovolémie sévère. Même si le rapport d'efficacité entre les deux types de produits n'est pas en pratique de 1/4 ou 1/5 comme le laisserait prévoir le tableau 1, un colloïde sera au minimum deux fois plus efficace en termes d'expansion volémique qu'un cristalloïde [71]. La notion de sévérité de l'hypovolémie était retenue comme critères de choix d'un colloïde par les recommandations d'experts de 1997. Dans ces recommandations, les colloïdes étaient indiqués en première intention lorsque la pression artérielle systolique était inférieure à 80 mmHg et/ou lors d'une perte volémique estimée à plus de 20% de la masse sanguine [74]. La notion de sévérité hémodynamique est cependant rarement rapportée dans les études comparant les cristalloïdes aux colloïdes.

Plus d'une centaine d'études visant à répondre à cette question ont été conduites au cours des 30 dernières années, sans apporter de réponse claire [75]. Une première métaanalyse, publiée en 1989 par Velanovich et al. [76] portant sur des patients traumatisés et septiques, établit qu'il existe une différence globale de mortalité de 5,7 % en faveur des cristalloïdes. Dans le sous-groupe des patients traumatisés, il existe une différence de mortalité de 12,3 % en faveur des cristalloïdes, ce qui semble corroborer l'idée précédemment formulée que chez les patients hypovolémiques, l'efficacité des cristalloïdes est supérieure à

celle observée chez le sujet sain. Dans le groupe de patients septiques, il existe une différence de 7,8 % en faveur des colloïdes, résultat logique compte tenu des troubles de perméabilité capillaire caractérisant le sepsis. En 1998, Schierhout et al.[77] ont analysé 26 études incluant 1622 patients recevant des cristalloïdes, 1422 des colloïdes et 38 des solutés hypertoniques lors de traumatismes, de brûlures, de sepsis ou en chirurgie majeure. Le résultat principal est une surmortalité de 4 % chez les patients recevant des colloïdes. En 1999, Choi et al. [75] ont revu 17 études portant sur 814 patients. Ils n'observent aucune différence sur l'incidence de l'œdème pulmonaire ou de la durée de séjour entre les groupes colloïdes et cristalloïdes. Dans le sous-groupe de patients traumatisés, il existe une différence de mortalité en faveur des cristalloïdes (OR = 0,39 – CI = 0,17 –0,89). Une limitation majeure de ces deux méta-analyses est qu'elles incluent des études anciennes (antérieures à 1980) correspondant à des produits et des conduites de traitement très différents des standards actuels. Une analyse systématique de la littérature publiée en 2004 conclut qu'au cours du sepsis, il n'y a aucun argument fort pour recommander l'un ou l'autre type de soluté [78]. Le groupe Cochrane a publié en 2004 et 2007 deux méta-analyses réunissant près de 8000 patients de traumatologie, de chirurgie et victimes de brûlures [79, 80]. Les conclusions de ce travail sont qu'il n'y a aucune preuve de la supériorité des colloïdes chez de tels patients. Les auteurs de ce travail concluent que « *dans la mesure où les colloïdes ne sont pas associés à une amélioration de la survie et qu'ils sont plus onéreux que les cristalloïdes, il est difficile d'envisager leur utilisation en dehors de nouvelles études randomisées et contrôlées* ». Dans l'étude SAFE, publiée en 2004 [44], qui constitue le plus grand collectif de patients (plus de 7000 malades) inclus dans une étude randomisée contrôlée visant à comparer deux solutés de remplissage, on ne retrouve aucune différence entre cristalloïde (SSI) et colloïde (albumine).
L'incapacité des études disponibles à trancher cette question peut provenir de trois raisons. *Premièrement,* que ce soit pour l'étude SAFE [44] ou les méta-analyses citées ci-dessus [76, 77, 78, 79, 80] les groupes de patients étudiés sont inhomogènes. *Deuxièmement*, le critère principal de jugement de ces études est la mortalité à 28 jours. À de tels délais, l'effet d'un soluté de remplissage interfère avec de nombreux autres facteurs influençant la survie des patients en insuffisance circulatoire aiguë. *Troisièmement*, le niveau de gravité n'est pas pris en compte. Aucune étude n'a été construite dans le but de savoir si lors d'une hypovolémie sévère (PAS < 80 mmHg par exemple), l'administration d'un colloïde corrige plus rapidement et plus efficacement la pression artérielle. Si la gravité était prise en cause, les résultats pourraient être plus informatifs. Pour illustrer ce point de vue, dans l'étude SAFE, la gravité des patients est faible (plus de 50 % n'ont aucune défaillance d'organe) et il existe peu de critères francs d'hypovolémie à l'inclusion (plus de 50 % des patients ont une PAM > à 75 mmHg, une fréquence cardiaque < 100 /min, un débit urinaire horaire > 90 ml/h et une pression veineuse centrale > 8 mmHg). Cette gravité modérée peut expliquer l'absence de différence observée entre les 2 produits. Dans un travail consacré à un groupe très homogène de patients (enfants en sepsis sévère secondaire à une dengue) et dont le critère de jugement principal est l'efficacité du remplissage lors des premiers jours, les auteurs montrent que pour des patients de gravité modérée (vus précocement), l'utilisation d'un cristalloïde (Ringer lactate) est aussi efficace qu'un colloïde même si la rapidité de correction hémodynamique est

moindre qu'avec un colloïde [73]. Dans cette étude, deux types de colloïdes sont utilisés : dextrans 70 et HEA 200/0,5. L'efficacité comparable des deux colloïdes, mais la plus forte incidence de réactions allergiques avec les dextrans faisait conclure que les HEA sont les macromolécules de choix chez les patients les plus graves.

Tous les résultats décevants énoncés ci-dessus contrastent avec des travaux menés au cours de la période péri opératoire au cours de laquelle l'administration de colloïdes semble associée à une diminution des complications postopératoires. Ces travaux incluent des patients par définition moins sévères, présentant en peropératoire des hypovolémies quasiment pures. L'homogénéité des groupes est donc plus importante qu'en réanimation et le nombre de facteurs confondants plus faible. Le critère de jugement n'est plus la mortalité tardive, mais l'incidence des complications post opératoires et la durée d'hospitalisation. Au cours de césariennes, la prescription d'un HEA diminue significativement le nombre et la sévérité du nombre d'hypotension, limite la tachycardie réflexe et diminue d'un tiers la consommation d'éphédrine [81]. L'étude de Venn et al. [82] menée chez des patients opérés pour fracture de hanche montre que le monitorage peropératoire de la volémie limite les complications post opératoires et raccourcit la durée d'hospitalisation. Ce pronostic plus favorable s'accompagne d'un remplissage plus important, incluant une proportion significativement plus forte de colloïdes. Des résultats analogues ont été retrouvés après chirurgie cardiaque [83]. Dans une étude menée en chirurgie majeure non cardiaque, l'administration d'HEA (balancé ou non) comparée à du Ringer lactate permet une réduction des volumes globaux administrés, une réduction significative des nausées et vomissements, une réduction des œdèmes et du flou visuel ainsi qu'une amélioration nette des scores de douleur [21].

CONCLUSION

L'utilisation unique de cristalloïdes expose au risque d'une surcharge interstitielle à l'origine de défaillance d'organes, en anesthésie [21] comme en réanimation [18]. L'utilisation exclusive et prolongée de fortes doses de colloïdes expose au risque d'insuffisances rénales graves [56]. Les cristalloïdes semblent suffisants pour corriger l'hypoperfusion tissulaire induite par une hypovolémie modérée. L'alternance de prescription de SSI et de solutés balancés doit permettre d'éviter les complications métaboliques des 2 types de cristalloïdes. L'administration de colloïdes est sûre lorsque les doses maximales autorisées sont respectées. La prescription ciblée de colloïdes dans les situations d'hypovolémie sévère est licite du fait de leur rapidité d'action et de leur pouvoir d'expansion élevé et prolongé. Lorsque l'indication d'un colloïde est retenue, les HEA de dernière génération (130/0,4) semblent réunir le meilleur rapport bénéfice/risque. La quête du soluté de remplissage idéal est probablement vaine. Comme pour d'autres classes thérapeutiques telles que les antibiotiques ou les agents vasoactifs, l'existence d'une large gamme de solutés doit permettre une prescription adaptée à des contextes cliniques variés. Le meilleur rendement métabolique (rapport entre les bénéfices volémiques et les effets secondaires) d'un soluté de remplissage ne peut être obtenu qu'en confrontant lors de chaque prescription le type de situation clinique

(déshydratation pure ou perte sanguine massive), le niveau de gravité (apprécié par un monitorage étroit) et les volumes perfusés antérieurs.

RÉFÉRENCES

1. Kastrup M, Markewitz A, Spies C, Carl M, Erb J, Grosse J, Schirmer U. Current practice of hemodynamic monitoring and vasopressor and inotropic therapy in post-operative cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey. Acta Anaesthesiol Scand 2007; 51: 347-58
2. FLUIDS study investigators for the Scandinavian Critical Care Trials Group. Preferences for colloid use in Scandinavian intensive care units. Acta Anaesthesiol Scand 2008; 52: 750-8
3. Schortgen F, Deye N, Brochard L. Preferred plasma volume expanders for critically ill patients: results of an international survey. Intensive Care Med 2004; 30: 2222-9
4. Sakr Y, Payen D, Reinhart K, Sipmann FS, Zavala E, Bewley J, Marx G, Vincent JL: Effects of hydroxyethyl starch administration on renal function in critically ill patients. Br J Anaesth 2007; 98: 216-24
5. Zornow MH, Prough DS. Fluid management in patients with traumatic brain injury. New Horiz 1995; 3: 488-98
6. Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, el-Moalem H, Robertson KM, Moretti E, et al. Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. Anesthesiology 2002; 97: 820-6
7. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. Lancet 2002; 359: 1812-8
8. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortso E, Ording H, Lindorff-Larsen K, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. Ann Surg 2003; 238: 641-8
9. Drobin D, Hahn RG: Volume kinetics of Ringer's solution in hypovolemic volunteers. Anesthesiology 1999; 90: 81-91
10. Cervera AL Moss G. Crystalloid distribution following hemorrhage and hemodilution : mathematical model and prediction of optimum volumes for equilibration at normovolemia. J Trauma 1974; 14: 506-20
11. Moon PF, Hollyfield-Gilbert MA, Myers TL, Kramer GC. Effects of isotonic crystalloid resuscitation on fluid compartments in hemorrhaged rats. Shock 1994; 2: 355-61
12. Wang P, Hauptman JG, Chaudry IH. Hemorrhage produces depression in microvascular blood flow which persists despite fluid resuscitation. Circ Shock 1990; 32: 307-18

13. Drummond JC, Patel PM, Cole DJ, Kelly PJ. The effect of the reduction of colloid oncotic pressure, with and without reduction of osmolality, on post-traumatic cerebral edema. Anesthesiology 1998; 88: 993-1002
14. Holte K, Jensen P, Kehlet H. Physiologic effects of intravenous fluid administration in healthy volunteers. Anesth Analg 2003; 96: 1504-9
15. Sakr Y, Vincent JL, Reinhart K, Groeneveld J, Michalopoulos A, Sprung CL, et al. High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. Chest 2005; 128: 3098-108
16. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. Crit Care 2008; 12: R74
17. Balogh Z, McKinley BA, Cocanour CS, Kozar RA, Valdivia A, Sailors RM, et al. Supranormal trauma resuscitation causes more cases of abdominal compartment syndrome. Arch Surg 2003; 138: 637-42; discussion 642-3
18. Madigan MC, Kemp CD, Johnson JC, Cotton BA. Secondary abdominal compartment syndrome after severe extremity injury: are early, aggressive fluid resuscitation strategies to blame? J Trauma 2008; 64: 280-5
19. Holte K, Klarskov B, Christensen DS, Lund C, Nielsen KG, Bie P, et al.Liberal versus restrictive fluid administration to improve recovery after laparoscopic cholecystectomy: a randomized, double-blind study. Ann Surg 2004; 240: 892-9
20. Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, Einav S, Matot I: Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. Anesthesiology 2005; 103: 25-32
21. Moretti EW, Robertson KM, El-Moalem H, Gan TJ. Intraoperative colloid administration reduces postoperative nausea and vomiting and improves postoperative outcomes compared with crystalloid administration. Anesth Analg 2003; 96: 611-7, table of contents
22. Scheingraber Rehm M SC, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. Anesthesiology 1999; 90: 1265-70
23. Kellum JA, Song M, Venkataraman R. Effects of hyperchloremic acidosis on arterial pressure and circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. Chest 2004; 125: 243-8
24. Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. Anesthesiology 1999; 90: 1265-70
25. O'Malley CM, Frumento RJ, Hardy MA, Benvenisty AI, Brentjens TE, Mercer JS, et al. A randomized, double-blind comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% NaCl during renal transplantation. Anesth Analg 2005; 100: 1518-24
26. Réanimation. R-SFdA: Remplissage vasculaire au cours des hypovolémies absolues ou relatives. Agence nationale pour le développement de l’évaluation médicale. Texte des recommandations. Réan Urg 1997; 6: 335-341

27. Dominguez TE, Priestley MA, Huh JW. Caution should be exercised when maintaining a serum sodium level >160 meq/L. Crit Care Med 2004; 32: 1438-9; author reply 1439-40
28. de Carvalho H, Matos JA, Bouskela E, Svensjo E. Vascular permeability increase and plasma volume loss induced by endotoxin was attenuated by hypertonic saline with or without dextran. Shock 1999; 12: 75-80
29. Pascual JL, Ferri LE, Seely AJ, Campisi G, Chaudhury P, Giannias B, et al. Hypertonic saline resuscitation of hemorrhagic shock diminishes neutrophil rolling and adherence to endothelium and reduces in vivo vascular leakage. Ann Surg 2002; 236: 634-42
30. Chiara O, Pelosi P, Brazzi L, Bottino N, Taccone P, Cimbanassi S, et al. Resuscitation from hemorrhagic shock: experimental model comparing normal saline, dextran, and hypertonic saline solutions. Crit Care Med 2003; 31: 1915-22
31. Muller L, Lefrant JY, Jaber S, Louart G, Mahamat A, Ripart J, et al. [Short term effects of hypertonic saline during severe sepsis and septic shock]. Ann Fr Anesth Reanim 2004; 23: 575-80
32. Oliveira RP, Weingartner R, Ribas EO, Moraes RS, Friedman G. Acute haemodynamic effects of a hypertonic saline/dextran solution in stable patients with severe sepsis. Intensive Care Med 2002; 28: 1574-81
33. Goertz AW, Mehl T, Lindner KH, Rockemann MG, Schirmer U, Schwilk B, et al. Effect of 7.2% hypertonic saline/6% hetastarch on left ventricular contractility in anesthetized humans. Anesthesiology 1995; 82: 1389-95
34. Wade CE, Grady JJ, Kramer GC, Younes RN, Gehlsen K, Holcroft JW. Individual patient cohort analysis of the efficacy of hypertonic saline/dextran in patients with traumatic brain injury and hypotension. J Trauma 1997; 42: S61-5
35. Cooper DJ, Myles PS, McDermott FT, Murray LJ, Laidlaw J, Cooper G, et al. Prehospital hypertonic saline resuscitation of patients with hypotension and severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 1350-7
36. Wade CE, Grady JJ, Kramer GC. Efficacy of hypertonic saline dextran fluid resuscitation for patients with hypotension from penetrating trauma. J Trauma 2003; 54: S144-8
37. Wade CE, Kramer GC, Grady JJ, Fabian TC, Younes RN. Efficacy of hypertonic 7.5% saline and 6% dextran-70 in treating trauma: a meta-analysis of controlled clinical studies. Surgery 1997; 122: 609-16
38. Hoye RC, Bennett SH, Geelhoed GW, Gorschboth C. Fluid volume and albumin kinetics occurring with major surgery. JAMA 1972; 222: 1255-61
39. Ernest D, Belzberg AS, Dodek PM: Distribution of normal saline and 5% albumin infusions in septic patients. Crit Care Med 1999; 27: 46-50
40. Mbaba Mena J, De Backer D, Vincent JL. Effects of a hydroxyethylstarch solution on plasma colloid osmotic pressure in acutely ill patients. Acta Anaesthesiol Belg 2000; 51: 39-42

41. Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. Ann Surg 2003; 237: 319-34
42. Vincent JL, Sakr Y, Reinhart K, Sprung CL, Gerlach H, Ranieri VM: Is albumin administration in the acutely ill associated with increased mortality? Results of the SOAP study. Crit Care 2005; 9: R745-54
43. (No authors). Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. BMJ 1998; 317: 235-40
44. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med 2004; 350: 2247-56
45. Barron ME, Wilkes MM, Navickis RJ. A systematic review of the comparative safety of colloids. Arch Surg 2004; 139: 552-63
46. Dubois MJ, Orellana-Jimenez C, Melot C, De Backer D, Berre J, Leeman M, et al. Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study. Crit Care Med 2006; 34: 2536-40
47. Schortgen F, Girou E, Deye N, Brochard L. The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock. Intensive Care Med 2008; 34: 2157-68
48. Karoutsos S, Nathan N, Lahrimi A, Grouille D, Feiss P, Cox DJ. Thrombelastogram reveals hypercoagulability after administration of gelatin solution. Br J Anaesth 1999; 82: 175-7
49. Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. Anesthesiology 2003; 99: 536-45
50. Kozek-Langenecker S, Scharbert G. Comparing the effects of colloids on clot formation. Anaesthesia 2008; 63: 673-4; author reply 674
51. Boldt J, Brosch C, Rohm K, Papsdorf M, Mengistu A. Comparison of the effects of gelatin and a modern hydroxyethyl starch solution on renal function and inflammatory response in elderly cardiac surgery patients. Br J Anaesth 2008; 100: 457-64
52. Mahmood A, Gosling P, Vohra RK. Randomized clinical trial comparing the effects on renal function of hydroxyethyl starch or gelatine during aortic aneurysm surgery. Br J Surg 2007; 94: 427-33
53. Jungheinrich C, Scharpf R, Wargenau M, Bepperling F, Baron JF. The pharmacokinetics and tolerability of an intravenous infusion of the new hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%, 500 mL) in mild-to-severe renal impairment. Anesth Analg 2002; 95: 544-51, table of contents
54. Jamnicki M, Zollinger A, Seifert B, Popovic D, Pasch T, Spahn DR. The effect of potato starch derived and corn starch derived hydroxyethyl starch on in vitro blood coagulation. Anaesthesia 1998; 53: 638-44
55. Cittanova ML, Leblanc I, Legendre C, Mouquet C, Riou B, Coriat P: Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. Lancet 1996; 348: 1620-2

56. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med 2008; 358: 125-39
57. Blasco V, Leone M, Antonini F, Geissler A, Albanese J, Martin C. Comparison of the novel hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6 in brain-dead donor resuscitation on renal function after transplantation. Br J Anaesth 2008; 100: 504-8
58. Hanart C, Khalife M, De Ville A, Otte F, De Hert S, Van der Linden P. Perioperative volume replacement in children undergoing cardiac surgery: albumin versus hydroxyethyl starch 130/0.4. Crit Care Med 2009; 37: 696-701
59. Godet G, Lehot JJ, Janvier G, Steib A, De Castro V, Coriat P. Safety of HES 130/0.4 (Voluven®) in patients with preoperative renal dysfunction undergoing abdominal aortic surgery: a prospective, randomized, controlled, parallel-group multicentre trial. Eur J Anaesthesiol 2008; 25: 986-94
60. SFAR/SRLF. Conférence de consensus sur la prise en charge hémodynamique du sepsis grave. 2005
61. Egli GA, Zollinger A, Seifert B, Popovic D, Pasch T, Spahn DR. Effect of progressive haemodilution with hydroxyethyl starch, gelatin and albumin on blood coagulation. Br J Anaesth 1997; 78: 684-9
62. Franz A, Braunlich P, Gamsjager T, Felfernig M, Gustorff B, Kozek-Langenecker SA. The effects of hydroxyethyl starches of varying molecular weights on platelet function. Anesth Analg 2001; 92: 1402-7
63. Turkan H, Ural AU, Beyan C, Yalcin A. Effects of hydroxyethyl starch on blood coagulation profile. Eur J Anaesthesiol 1999; 16: 156-9
64. Omar MN, Shouk TA, Khaleq MA. Activity of blood coagulation and fibrinolysis during and after hydroxyethyl starch (HES) colloidal volume replacement. Clin Biochem 1999; 32: 269-74
65. Kozek-Langenecker SA, Jungheinrich C, Sauermann W, Van der Linden P.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. Anesth Analg 2008; 107: 382-90
66. Vogt N, Bothner U, Brinkmann A, de Petriconi R, Georgieff M. Peri-operative tolerance to large-dose 6% HES 200/0.5 in major urological procedures compared with 5% human albumin. Anaesthesia 1999; 54: 121-7
67. Kasper SM, Meinert P, Kampe S, Gorg C, Geisen C, Mehlhorn U, et al. Large-dose hydroxyethyl starch 130/0.4 does not increase blood loss and transfusion requirements in coronary artery bypass surgery compared with hydroxyethyl starch 200/0.5 at recommended doses. Anesthesiology 2003; 99: 42-7
68. Neff TA, Doelberg M, Jungheinrich C, Sauerland A, Spahn DR, Stocker R. Repetitive large-dose infusion of the novel hydroxyethyl starch 130/0.4 in patients with severe head injury. Anesth Analg 2003; 96: 1453-9, table of contents
69. Hiltebrand LB, Kimberger O, Arnberger M, Brandt S, Kurz A, Sigrudsson GH. Crystalloids versus colloids for goal-directed fluid therapy in major surgery. Crit Care 2009; 13: R40

70. Kimberger O, Arnberger M, Brandt S, Plock J, Sigurdsson GH, Kurz A, et al. Goal-directed colloid administration improves the microcirculation of healthy and perianastomotic colon. Anesthesiology 2009; 110: 496-504
71. 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.
72. Verheij J, van Lingen A, Beishuizen A, Christiaans HM, de Jong JR, Girbes AR, et al. Cardiac response is greater for colloid than saline fluid loading after cardiac or vascular surgery. Intensive Care Med 2006; 32: 1030-8
73. Wills BA, Nguyen MD, Ha TL, Dong TH, Tran TN, Le TT, et al. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. N Engl J Med 2005; 353: 877-89
74. Réanimation. Remplissage vasculaire au cours des hypovolémies absolues ou relatives. Reanimation et médecine d'urgence 1997
75. Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. Crit Care Med 1999; 27: 200-10
76. Velanovich V. Crystalloid versus colloid fluid resuscitation: a meta-analysis of mortality. Surgery 1989; 105: 65-71
77. Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. BMJ 1998; 316: 961-4
78. Vincent JL, Gerlach H: Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. Crit Care Med 2004; 32: S451-4
79. Roberts I, Alderson P, Bunn F, Chinnock P, Ker K, Schierhout G. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev 2004: CD000567
80. Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev 2007: CD000567
81. Siddik SM, Aouad MT, Kai GE, Sfeir MM, Baraka AS. Hydroxyethylstarch 10% is superior to Ringer's solution for preloading before spinal anesthesia for Cesarean section. Can J Anaesth 2000; 47: 616-21
82. Venn R, Steele A, Richardson P, Poloniecki J, Grounds M, Newman P. Randomized controlled trial to investigate influence of the fluid challenge on duration of hospital stay and perioperative morbidity in patients with hip fractures. Br J Anaesth 2002; 88: 65-71
83. McKendry M, McGloin H, Saberi D, Caudwell L, Brady AR, Singer M. Randomised controlled trial assessing the impact of a nurse delivered, flow monitored protocol for optimisation of circulatory status after cardiac surgery. BMJ 2004; 329: 258