51e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Médecins. Conférences d'actualisation.
© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Utilisation des colloïdes artificiels en anesthésie et en réanimation

A. Roquilly [1], K. Asehnoune [1], B Rozec [2], C Lejus [2], Y Blanloeil* [2]

Pôle d'anesthésie et de réanimations
[1] service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, Hôtel-Dieu
[2] service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, hôpital G.-et-R.-Laënnec, 44093 Nantes cedex, France
*e-mail : yvonnick.blanloeil@chu-nantes.fr

POINTS ESSENTIELS

- En 2009, les hydroxyéthylamidons (HEA) et les gélatines fluides modifiées (GFM) sont les seuls colloïdes disponibles.
- Le chlorure de sodium isotonique est le solvant des colloïdes le plus utilisé, pourtant il favorise la survenue d'une acidose hyperchlorémique lors de perfusions de grands volumes. La morbidité liée à ce trouble acido-basique est peu évaluée. Elle encourage cependant le principe du maintien de l'équilibre hydro-électrolytique et acido-basique. Un colloïde dont le solvant est un soluté cristalloïde équilibré vient d'être commercialisé : l'Isovol®.
- Les inconvénients des HEA sont reconnus et plaident pour une prescription respectant les doses limites et les indications. Tous les HEA, y compris l'HEA 130/0,4, ont en commun un risque de stockage des molécules de poids moléculaire élevé après métabolisation initiale. Les effets sur l'hémostase de l'HEA 200/0,5 et l'HEA 130/0,4 sont peu différents. Plusieurs mécanismes possibles, dont le stockage au niveau rénal, peuvent conduire à une altération de la fonction rénale dépendant du volume perfusé. Ceci plaide pour une utilisation prudente ou une contre-indication des HEA y compris 130/0,4 dans toutes les circonstances avec altération de la fonction rénale.
- Les HEA viennent d'obtenir une autorisation d'utilisation comme soluté de remplissage chez la femme enceinte.
- Les HEA 130/0,4 sont les HEA recommandés pour le remplissage en particulier en milieu chirurgical et lorsqu'une expansion vasculaire plus importante et prolongée est souhaitée sans avantage sur les GFM. En première intention les cristalloïdes sont utilisés.
- Les colloïdes artificiels, GFM et HEA, constituent une alternative moins coûteuse à l'albumine en réanimation, en respectant les contre-indications du HEA 130/0,4.

Introduction

Le choix d'un soluté de remplissage fait toujours l'objet de controverses depuis 30 ans. La première controverse opposant cristalloïdes et colloïdes persiste malgré l'étude SAFE comparant sérum salé isotonique (SSI) et albumine diluée [1]. Certes il n'existe pas de différence, mais les patients septiques pourraient bénéficier de l'albumine [1] et à l'inverse chez les patients traumatisés une surmortalité est liée à son utilisation [2].
Concernant les cristalloïdes il existe aussi une controverse à propos du choix entre le SSI et le Ringer lactate [3]. L'évolution vers les solutions équilibrées (balancées ou « balanced » pour les anglo-saxons) apporte un début de réponse en faveur de ces dernières [4,5,6]. Pour les colloïdes, il existe toujours une controverse entre albumine (notamment concentrée) et colloïdes de synthèse pour la réanimation de patients avec des atteintes sévères. En particulier, les effets bénéfiques non liés à l'expansion volémique (effets non oncotiques) de l'albumine pourraient diminuer la morbidité des patients présentant un sepsis sévère avec hypoalbuminémie [7], et des patients avec atteinte cérébrale comme au cours du paludisme sévère [8]. Enfin, parmi les colloïdes de synthèse, les hydroxyéthylamidons (HEA) sont opposés aux gélatines, cependant les propriétés supplémentaires non oncotiques des HEA, mises en exergue comme l'avantage de ce colloïde, restent discutées [9]. Enfin, parmi les HEA des controverses sont apparues concernant le choix entre les différents types de HEA en rapport avec les risques d'accumulation des molécules de poids moléculaire élevé non filtrées par le rein et susceptible de se stocker dans l'organisme.
Finalement, la persistance depuis plusieurs décennies de ces controverses qui ne trouvent pas de solution, est un argument pour penser que les différences entre les solutés disponibles pour le remplissage vasculaire sont sans doute faibles. Dans ces conditions, le choix sera dicté sûrement par des contre-indications liées à des effets adverses de certains solutés, mais aussi par les coûts lorsque les données scientifiques ne permettent pas de trancher [6,10].
Actuellement, deux grandes catégories de colloïdes de synthèse sont disponibles en France, gélatine fluide modifiée (GFM) et HEA. Le choix peut se faire suivant : (i) les propriétés physico-chimiques et pharmacologiques du soluté, (ii) leurs effets secondaires et (iii) le contexte et l'indication du RV. Seuls quelques aspects seront développés dans ce texte, des précisions et une bibliographie récente complète peuvent être trouvées par ailleurs [11].

Colloides artificiels

Les dextrans ne sont plus commercialisés en France depuis 2006. L'arrêt de leur utilisation au niveau mondial est entériné par une grande étude sur la réanimation du choc de la Dengue comparant dextran 70 à 6 %, HEA 200/0,5 à 6 % et Ringer Lactate : chez des enfants avec un choc sévère, les résultats avec les deux colloïdes, sont identiques en dehors des effets secondaires plus importants avec le dextran [12].
Ces solutions macromoléculaires sont composées d'un solvant (NaCl ou solution équilibrée ou dite équilibrée) et de molécules (polymères) de poids moléculaire variable. Il a été défini pour chacune de ces molécules, un poids moléculaire moyen en poids et un poids moléculaire en nombre de molécules osmotiquement actives.

Gélatines

Ces polypeptides sont obtenus par hydrolyse du collagène osseux de bœuf ; il ne reste que les GFM en France (*tableau 1*). Ces solutés exercent un pouvoir oncotique proche du plasma. L'augmentation du volume circulant n'est que de 80 % du volume administré en raison d'un passage rapide dans l'espace interstitiel. La demi-vie plasmatique est d'environ 4 h, l'élimination de ces petites molécules entièrement filtrées est essentiellement rénale et au niveau du système réticulo-endothélial par clivage protéasique [11].

Tableau 1.
Colloïdes de synthèse disponibles en France en 2009.

DCI	Nom générique	Osmolalité (mOsm/kg)	Composition du solvant (mmol/l)	
Gélatines				
Gélatine Fluide Modifiée				
3 %	Plasmion®	320	Na 150, Cl 100	
4 %	Gelofusine®	279	Na 154, Cl 125	
Hydroxyéthylamidons			**Solvant**	**C2/C6**
200–250/0,5 – 6 ou 10 %	Hestéril® Heafusine®	310	NaCl 0,9 %	5-6
130/0,4 – 6 ou 10 %	Restorvol® Voluven®	308	NaCl 0,9 %	Restorvol® 6 Voluven® 9
130/0,4 – 6 %	Isovol®	296	Idem Isofundine®	

Hydroxyéthylamidons

Les HEA sont des polysaccharides naturels (molécules de glucose) extraits de maïs ou de pommes de terre sans différence prouvée pour les HEA 130/0,4 en fonction de leur origine, la bioéquivalence des deux HEA étant montrée [13]. La substitution sur les molécules de glucose des groupements hydroxyles par des radicaux hydroxyéthyl-éthers, appelée hydroxyéthylation, permet de ralentir l'hydrolyse, stabiliser la solution, réduire sa viscosité et augmenter sa solubilité aqueuse. Les HEA sont caractérisés par leur poids moléculaire en poids (PMp) noté en kDa (dalton) et leur taux de substitution molaire (TSM) qui exprime le rapport molaire des concentrations d'hydroxyéthyl et de glucose (*tableau 2*). Ce paramètre traduit la résistance à l'hydrolyse par l'alpha-amylase responsable du catabolisme de l'HEA. Les groupements hydroxyéthyl-éthers peuvent être portés sur les différents carbones de la molécule de glucose, plus particulièrement en C2 et C6. L'activité de l'alpha-amylase est aussi conditionnée par la position du groupement hydroxyéthyl sur les molécules de glucose en C2 et en C6 : l'hydroxylation en C2 offre la plus grande résistance à la dégradation enzymatique.

Tableau 2.
Définitions des caractéristiques des hydroxyéthylamidons.

PMp	
Haut	450–480
Moyen	130–200
Bas	40–70
TSM	
Élevé	0,6–0,7
Bas	0,4–0,5
Rapport C2/C6	
Élevé	≥ 8
Bas	< 8
Concentration %	
Élevée	10
Basse	6

PMp : poids moléculaire en poids en kDa ; TSM : taux de substitution molaire qui représente le rapport molaire des concentrations de molécules d'hydroxyéthyl-éther et de glucose ; C2/C6 : rapport du nombre des groupements hydroxyéther en position C2 sur celui des groupements en position C6 sur la molécule de glucose.

Ainsi, plus le PMp, plus le TSM, plus le rapport C2/C6 sont élevés plus l'hydrolyse de l'HEA est ralentie et en conséquence plus les molécules en particulier de PM élevé persistent dans l'organisme en quantité importante. Celles de PM supérieur à 60-70 kDa ne sont pas filtrées par le rein et vont s'accumuler dans les différents tissus [11]. Les HEA sont classés en 3 groupes en fonction de leurs 4 principales propriétés physico-chimiques (*tableau 2*). Il est aussi proposé d'exprimer le PMp après la métabolisation initiale ou « PMp *in vivo* » [11]. Ce dernier paramètre est essentiel pour apprécier la pression oncotique, la pharmacocinétique et l'accumulation plasmatique et tissulaire qui conditionnent les effets indésirables. Les caractéristiques des HEA dits de 3e génération, l'HEA 130 (PMp de 130 kD, TSM de 0,4, rapport C2/C6 de 9 pour le Voluven® et 6 pour le Restorvol®), leur confèrent un PM *in vivo* limitant l'accumulation. Plusieurs travaux démontrent le rôle non négligeable du rapport C2/C6 dans la métabolisation des HEA [14]. Ainsi, le ralentissement de la métabolisation explique le ralentissement de l'élimination, mais en contrepartie un risque d'accumulation des molécules de PM supérieur à 60–70 kDa seuil de filtration glomérulaire des molécules.

Les propriétés pharmacologiques des HEA 130/0,4 expliquent un effet d'expansion volémique identique au HEA 200/0,5 et supérieur aux HEA de plus haut PM et TSM [6]. L'effet d'expansion dépend du nombre de molécules et non de leur taille, plus leur nombre est grand plus les interactions selon la loi de Vant'Hoff sont importantes et plus le pouvoir oncotique augmente. La métabolisation initiale rapide du HEA 130/0,4 conduit donc à un nombre important de molécules développant un pouvoir oncotique plus grand [11]. De plus, le ralentissement lié au C2/C6 élevé (9 pour le Voluven® versus

5 pour l'HEA 200/0,5) permet la persistance de l'effet de remplissage vasculaire pendant au moins 6 h après la perfusion. En clinique l'équivalence thérapeutique des 2 types d'HEA est démontrée [15].
L'HEA 130/0,4 a fait l'objet d'un grand nombre d'études sur les propriétés non oncotiques. Dans le cadre du sepsis, les résultats sont encourageants, mais pas suffisants pour pouvoir contrebalancer les inconvénients des HEA en particulier chez les patients avec une altération sévère de la fonction rénale. Pour le moment, toutes les recommandations nationales et internationales donnent la préférence aux cristalloïdes et/ou les GFM dans cette situation [9].

Solvants des colloïdes

Les solvants des colloïdes ont une importance non négligeable, aussi bien au niveau de l'efficacité des solutés de remplissage qu'en raison de complications propres qu'ils peuvent générer. Les solutés de remplissage sont dilués dans trois types de cristalloïdes : SSI, solution équilibrée (Isofundine®) et sérum salé hypertonique.

Sérum salé isotonique

L'apport de volumes importants de SSI, solvant des colloïdes le plus utilisé, est responsable d'une acidose hyperchlorémique dont les conséquences néfastes commencent à être rapportées [3]. Dans des études animales, l'acidose hyperchlorémique est corrélée à une diminution de la survie et à une activation de la réponse pro-inflammatoire dans un modèle de choc septique murin [16]. Elle est également responsable d'une modification de l'hémostase avec une augmentation des pertes sanguines dans un modèle porcin de choc hémorragique [17]. D'autres études ont également démontré que cette acidose hyperchlorémique est corrélée à une diminution du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire et donc à une altération de la fonction rénale [18].
Chez l'homme, les données actuelles restent contradictoires. Les études humaines comparent essentiellement les effets indésirables du SSI à ceux du Ringer lactate. Réalisées chez le volontaire sain et chez des patients chirurgicaux, elles montrent que l'acidose hyperchlorémique induite par le remplissage au SSI est responsable de complications à type de troubles mentaux, inconfort abdominal, nausées et vomissements ainsi que retard de reprise de la diurèse [3]. Les données concernant les conséquences peropératoires sur le saignement du SSI sont en faveur d'une plus grande consommation de concentrés plaquettaires et globulaires sans que le lien étiologique soit rattaché à l'acidose hyperchlorémique [19]. En réanimation, l'acidose hyperchlorémique peut être confondue avec une acidose lactique secondaire à l'état de choc avec hypoperfusion périphérique alors que ces deux situations nécessitent des traitements opposés : arrêt du remplissage dans le premier cas, poursuite de celui-ci dans le second [20].
Les solutions équilibrées isotoniques sont sans doute souhaitables, mais leur intérêt n'est pas formellement démontré. Depuis 2009, une nouvelle formulation du Restorvol® utilisant un solvant équilibré est commmercialisée en France (Isovol®) [*tableaux 1* et *3*].

Cristalloïde en solution équilibrée

L'Isofundine® est le premier cristalloïde en solution équilibrée apportant du sodium, du chlore, du calcium, du potassium (). L'acétate et le malate sont des précurseurs du bicarbonate. Ces alcalinisants se métabolisent ensuite en bicarbonate. Leur utilisation, comme le lactate dans le Ringer lactate, est nécessaire pour des raisons galéniques, le bicarbonate ne pouvant pas être mis en solution avec d'autres électrolytes. Ce cristal-

Tableau 3.
Principales caractéristiques des cristalloïdes solvant des colloïdes.

Cristalloïdes	Composition (mmol/l)	Osmolarité (mOsm/kg)
Ringer lactate	Na^+ 130, Cl^- 111, Ca^{2+} 2, K^+ 5, lactate 28	273
NaCl 0,9‰	Na^+ 154, Cl^- 154	308
Isofundine®	Na^+ 140, Cl^- 118, Ca^{2+} 2,5, K^+ 4, acétate 24, malate 5	296
NaCl 7,5 %	Na^+ 1275, Cl^- 1275	2550

loïde pour le remplissage ou l'hydratation a été peu évalué. Sous forme d'un colloïde en solution équilibrée plusieurs études montrent que d'un point de vue biologique, il prévient l'apparition d'une acidose hyperchlorémique [19,21]. Son utilisation est préconisée logiquement pour le maintien de l'équilibre hydroélectrolytique et acido-basique.

Cristalloïdes hypertoniques

Ces solutions dont l'osmolalité est supérieure au plasma ont un espace de diffusion réduit au compartiment extracellulaire. Le chlorure de sodium hypertonique 7,5 % (SSH) [*tableau 3*] est le produit de référence. L'administration de ce soluté induit non seulement une expansion du secteur vasculaire immédiate mais transitoire (moins de 1 h) par un mouvement d'eau provenant des compartiments interstitiel et cellulaire mais aussi d'autres effets bénéfiques sur l'hémodynamique : effet inotrope positif, amélioration de la microcirculation et de la rhéologie. Le SSH est présenté associé au HEA 200/0,5 (HyperHaes®). Cette association est indispensable en raison de l'effet brutal et de courte durée du SSH, elle permet ainsi d'en prolonger l'effet. Malgré une littérature considérable, en particulier expérimentale, dans l'indication qui apparaît la plus élective, association choc hémorragique et traumatisme crânien, l'intérêt du SSH n'est pas démontré [22]. Cette dernière indication est toujours l'indication préférentielle préhospitalière de l'HyperHaes®, d'autant qu'expérimentalement ce médicament altérerait moins les paramètres de l'hémostase que l'HEA 130/0,4 ou la GFM [23]. De même, des données expérimentales très prometteuses et une étude randomisée clinique plaident pour l'association SSH-HEA dans la réanimation de l'arrêt cardiocirculatoire en association avec la prise en charge multimodale actuellement recommandée en particulier avec l'hypothermie modérée [24].

Conclusion

Les conséquences de l'acidose hyperchlorémique sont minimes aussi bien sur le plan clinique que biologique. Cependant, il est logique de maintenir l'homéostasie hydroélectrolytique et acido-basique, bien sûr sans majoration du coût tant que le bénéfice de l'utilisation de ces solutés ne sera pas mieux étayé.

Limites d'utilisation des colloïdes artificiels

Surcharge volémique

Ce risque commun à tous les solutés de remplissage peut conduire à un œdème pulmonaire. La comparaison colloïde-cristalloïde isotonique ne montre aucune différence entre les types de solutés pour le risque d'œdème pulmonaire [21,25].

Hémostase

De façon non spécifique, tous les solutés de remplissage sont responsables d'une hypocoagulabilité pour des hémodilutions supérieures à 50 %. Globalement l'effet de l'albumine sur l'hémostase est uniquement lié aux conséquences de l'hémodilution et sert de référence. Pour des hémodilutions comprises entre 10 et 30 % une hypercoagulabilité modérée est notée avec les cristalloïdes. L'acidose hyperchlorémique secondaire à l'utilisation du SSI perturbe les paramètres mesurés au thrombo-élastogramme (TEG) et pourrait être responsable d'une majoration du saignement peropératoire [26]. Il faut également tenir compte d'effet propre de chacun de ces produits sur l'hémostase.

Gélatines

Les gélatines diminueraient l'agrégation plaquettaire (pour des hémodilutions inférieures à 50 %) et la perfusion de 1 litre de GFM diminue modestement l'activité du facteur Willebrand, mais les conséquences cliniques seraient limitées [11,26-28].

Hydroxyéthylamidons

In vitro, les études sont toutes concordantes pour montrer des effets modestes lorsque l'hémodilution est inférieure à 20 % [26,27]. De même, elles sont unanimes pour démontrer lors d'une hémodilution supérieure à 30 %, une profonde modification de la coagulation par altération du fibrinogène et des fonctions plaquettaires, effets nettement plus importants que ceux relevés avec l'albumine et la GFM [26,27]. En clinique, les effets sont modestes pour des remplissages inférieurs à 20 ml/kg, mais dans certaines études le saignement postopératoire est plus important par rapport à d'autres solutés, en particulier avec l'HEA 450. En raison de l'accumulation de molécules de haut PM, des doses cumulatives supérieures à 80 ml/kg peuvent induire un syndrome de Willebrand de type 1 acquis, en particulier chez les patients de groupe sanguin O [26,27]. Les accidents hémorragiques n'ont été rapportés qu'avec les HEA 450 et 200/0,6 (Elohès®). En 2009 des auteurs montrent qu'un apport rapide de 15 ml/kg d'HEA de faible PM (130/0,4 et 200/0,5) diminue la formation de fibrine et de la force du caillot plaquettaire mesurés par TEG en comparaison avec l'apport d'albumine [29]. D'autres auteurs ne mettent pas en évidence de différences sur les paramètres mesurés au TEG entre des patients ayant reçu 40 ml/kg d'HEA 130/0,4 en comparaison à une gélatine 4 % au décours d'une chirurgie abdominale [30]. Les études récentes montrent que l'effet sur l'hémostase est peu conditionné par le PM [31,32] mais plus par le TSM et probablement encore plus par le rapport C2/C6 [14] expliquant la faible différence des effets sur l'hémostase entre les HEA 130/0,4 et 200/0,5 [26]. La quantité des molécules d'HEA circulantes est sans doute plus importante que les caractéristiques physico-chimiques [31]. Une méta-analyse [33] récente, comparant l'HEA 130/0,4 au 200/0,5 trouve une réduction du saignement et de la transfusion lors de chirurgies lourdes au profit de l'HEA 130/0,4, mais les différences sont faibles sans doute sans signification en pratique clinique, d'autant qu'aucune des études entrant dans l'analyse n'est significative soulignant un des effets connu et discuté du principe de la méta-analyse

(figures 2 et 5 in [33]). Cependant, l'utilisation du HEA 130/0,4 doit être privilégiée mais en respectant strictement les posologies limites préconisées par l'AMM (33 ml/kg) pour éviter que le faible avantage du HEA 130/0,4 soit perdu par une augmentation de la quantité perfusée et donc de la concentration plasmatique influençant l'hémostase.

Les HEA sont donc utilisés avec prudence chez les patients présentant une anomalie hémorragipare de l'hémostase, constitutionnelle (maladie de Willebrand, hémophilie, thrombopathie...) ou acquise (thrombopénie importante, anémie < 9 g/dl). Ils doivent être utilisés avec prudence les patients de groupe sanguin 0, chez le patient insuffisant rénal, lors d'un traitement antithrombotique ou par AINS, en présence d'un saignement chirurgical actif ou d'une hypothermie [26,28]. Les conditions d'utilisation ainsi que les doses limites d'HEA doivent être strictement respectées y compris avec l'HEA 200/0,4.

Risques allergiques

Bien qu'exceptionnelle l'existence d'accidents sévères ne doit pas être méconnue des utilisateurs. Une revue récente de la littérature montre, en prenant l'albumine comme colloïde de référence, que le ratio des taux d'accidents allergiques est d'environ 4,5 avec les HEA et de 12,4 avec les gélatines [34]. Il faut connaître l'existence de ces accidents anaphylactoïdes, principalement avec les gélatines, pour les dépister, arrêter la perfusion et traiter l'accident [11].

Stockage tissulaire

Cet effet est retrouvé avec les HEA en particulier au niveau rénal, hépatique et cutané. Il est dose-dépendant.

Effets rénaux

Les principales atteintes rénales des colloïdes artificiels sont reprochées aux solutés hyperoncotiques, en particulier les HEA, alors que les gélatines ont une meilleure tolérance rénale. Une analyse critique de 96 études de la littérature permet une synthèse objective des conséquences des colloïdes principalement des HEA sur la fonction rénale [35]. Le stockage tissulaire rénal des HEA est bien confirmé sans preuve d'un lien de causalité avec l'altération de fonction rénale [36]. Tous les HEA sont différents [37] mais leur métabolisation conduit toujours à des molécules de PM peu différents se stockant dans les tissus et en cela les HEA sont tous identiques [38].

Insuffisances rénales aiguës hyperoncotiques

Des cas d'IRA sont rapportés avec les HEA, la gélatine, l'albumine à 20 % alors qu'aucun cas n'a été signalé avec l'albumine diluée. Les lésions histologiques sont caractérisées par une vacuolisation diffuse des tubes proximaux. L'appellation de « néphrose osmotique » a été donnée à cette atteinte décrite initialement avec de nombreuses substances osmotiques [11].

Les HEA, particulièrement 200/0,6 et 200/0,5 à 10 %, s'accumulent le plus dans l'organisme et le plasma. Cela provoque des modifications fonctionnelles rénales. Les résultats de l'étude VISEP (cf. infra) sont une preuve indirecte probable de ce mécanisme [39]. Enfin, expérimentalement sur un modèle de rein isolé perfusé l'HEA 200/0,6 induit une néphrose osmotique avec diminution de la réabsorption tubulaire proximale qui n'est pas constatée avec l'albumine à 4 % ou la GFM [40].

Atteintes rénales chez le patient transplanté rénal

Plusieurs études récentes font état de modifications histologiques des reins transplantés après utilisation du HEA 200/0,6 pour la réanimation du patient donneur de reins [35]. L'emploi d'un volume de colloïdes supérieur à 1250 ml chez le donneur de reins est associé à une reprise de fonction rénale plus précoce, sauf s'il s'agit d'HEA 200/0,5 dont l'emploi est lié à un retard de reprise de fonction du greffon rénal [41]. Cette étude souligne également la bonne tolérance rénale des gélatines, dont l'utilisation à des doses supérieures à 20 ml/kg est associée à une reprise rapide de la fonction rénale. Pour la réanimation des donneurs d'organes et des transplantés rénaux, l'utilisation des HEA y compris 130/0,4 doit être discutée [35,42].

Atteintes rénales chez les patients de réanimation

En 2008 une relation statistique entre utilisation de solutés hyperoncotiques en réanimation et la survenue d'une insuffisance rénale aiguë a été prouvée, et même une surmortalité dans le groupe de patient recevant de l'albumine hyperoncotique a été montrée [43]. De même les auteurs de l'étude VISEP [39] mettent en évidence une augmentation de fréquence de l'insuffisance rénale et du nombre de séances d'épuration extrarénale chez les patients en choc septique recevant exclusivement un remplissage par HEA 200/0,5 en comparaison à l'utilisation de Ringer lactate. Ces résultats doivent être tempérés en raison des doses excessives d'HEA, supérieures aux recommandations françaises, reçues par les patients dans le bras de cette étude. Cependant, cette étude a le mérite de parfaitement confirmer le risque des HEA à dose importante et d'abonder indirectement à l'effet délétère dose dépendant sur la fonction rénale. Des travaux apportent des arguments importants en faveur d'un effet-dose dans l'atteinte rénale dans trois circonstances cliniques : la transplantation rénale [41], en chirurgie cardiaque [44] et en réanimation [43]. En chirurgie cardiaque l'HEA 200/0,5 est un facteur indépendant d'altération de la fonction rénale et ce risque est dose-dépendant avec un volume-seuil de 14 ml/kg [44]. En réanimation, dans l'étude CRYCO, l'altération de la fonction rénale est plus grande chez les patients qui ont reçu des HEA que chez les patients qui ont reçu de l'albumine diluée ou de la gélatine. Il existe un effet dose-dépendant, uniquement avec les HEA. Cette étude est intéressante, car elle montre aussi qu'il n'existe aucune différence pour l'altération de la fonction rénale entre les HEA 130/0,4 et les HEA de plus haut poids moléculaire [43].

Utilisation périopératoire des HEA

Cependant dans les conditions d'utilisation périopératoire, de nombreuses études démontrent l'absence de retentissement sur la fonction rénale des HEA, en particulier 130/0,4, pour des volumes faibles entre 500 à 1500 ml [35,37]. Ainsi, même des volumes d'environ 1700 ml d'HEA 200/0,5 ne provoquent aucune modification des fonctions rénales, y compris sur l'α-1microglobuline et le N-acétyl-β-glucosaminidase marqueurs très sensibles et précoces d'une atteinte rénale, chez des opérés de moins ou de plus de 65 ans ce qui est vérifié avec l'HEA 130/0,4 [45].

Conclusion

Toutes ces données sont concordantes, les doses (ou volumes) faibles à modérées (jusqu'à 1500 ml) de HEA à 6 % respectant les recommandations n'ont pas d'effet sur la fonction rénale. En revanche leur utilisation à dose plus forte ou en présence d'une altération préalable de la fonction rénale doit être prudente ou contre-indiquée [35,37,38,42,46]. Ces données sont un argument indirect pour éviter les formes concentrées d'HEA à 10 %.

Effets hépatiques

Des perfusions répétées et abondantes d'HEA peuvent s'accumuler dans le système macrophagique du foie responsable d'une hypertension portale sévère et/ou une insuffisance hépatique en particulier en présence d'une atteinte hépatique chronique antérieure avec ou sans cirrhose. Ce risque est majoré en présence d'insuffisance rénale. Une utilisation ponctuelle est sans conséquence sur la fonction hépatique d'un cirrhotique mais les HEA doivent être évités sur ce terrain [11].

Prurit

L'accumulation cutanée, est responsable d'un prurit chez 30 % des patients ayant reçu plus de 1 l d'HEA. Le prurit, localisé ou généralisé, survient quelques jours après la perfusion et pour cette raison est largement ignoré. Il est sans traitement et parfois invalidant [11,47]. Le prurit n'est pas observé avec d'autres colloïdes de type gélatine ou des cristalloïdes et semble bien lié aux dépôts tissulaires d'HEA [47]. Il existe une proportionnalité entre la dose d'HEA reçue, l'intensité des dépôts tissulaires et la survenue d'un prurit [47]. Le prurit est trouvé chez les patients ayant des dépôts au niveau des petits nerfs périphériques, dépôts à l'origine probable de l'irritation nerveuse.

Risques infectieux

Il pourrait théoriquement se discuter pour les gélatines d'origine bovine. Mais selon l'OMS (avril 1996) la gélatine est considérée sans danger, puisque la préparation passe par un processus d'extraction chimique qui détruit l'infectivité de l'agent responsable de l'encéphalopathie spongiforme bovine. Le risque viral n'existe plus, en raison des techniques d'élaboration [11].

Conclusion

L'ensemble de ces données sur les conséquences de l'accumulation des molécules de PM élevés dans les différents tissus avec tous les HEA, y compris 130/0,4, plaident pour le respect des recommandations et contre-indications de l'utilisation des HEA en particulier lorsque la fonction rénale est altérée, l'accumulation plasmatique d'HEA 130/0,4 augmentant avec la diminution de clearance rénale [35].

Indications et bonnes pratiques

Depuis de nombreuses années, en particulier dans les pays anglo-saxons, le principe d'apport de cristalloïdes pour compenser les besoins et les pertes hydriques périopératoires conduisait à des apports systématiques basés sur des calculs établis à la suite d'études physiologiques et d'évaluations peropératoires maintenant anciennes des secteurs hydriques [48]. En revanche, en France le principe prévalant depuis quelques années était de ne pas faire d'apport systématique et de compenser au coup par coup et majoritairement à l'aide de colloïdes. Cette dernière attitude pouvait être discutable d'autant qu'il s'agissait de pertes hydroélectrolytiques à compenser, sans hypovolémie justifiant d'un colloïde, mais elle limitait les apports. La première attitude pouvait justifier, pour des chirurgies notamment abdominales, des apports hydriques dépassant 4 litres pour des interventions d'environ 3 h et en cas de pertes hémorragiques supplémentaires à des remplissages par cristalloïdes de 7 à 10 l pour des interventions relativement hémorragiques. Ces recommandations ont conduit à des apports excessifs avec surcharge et à la constatation d'œdèmes pulmonaires jusqu'à une fréquence 2,6 % chez

des opérés sans comorbidités dont 3,9 % en décédaient [49]. Ainsi, des attitudes de « restriction » des apports ou d'apports « larges » se sont affrontées, ces deux principes opposant toujours indirectement les tenants des cristalloïdes à ceux des colloïdes. Des études récentes ont été menées, permettant de valider les concepts théoriques et de proposer des protocoles de remplissage vasculaire peropératoire plus rationnels.

Principes du remplissage vasculaire périopératoire

Pertes liquidiennes périopératoire

Le but est de compenser :
- le déficit hydroélectrolytique lié au jeûne préopératoire ;
- la perte relative liée à la veino-dilatation de l'induction anesthésique ;
- les besoins de base pendant l'intervention ;
- les pertes et la création d'un éventuel 3e secteur [48].

Le déficit hydroélectrolytique préopératoire est souvent surestimé, il ne dépasse pas 1 ml/kg chez l'adulte à jeun depuis 12 h [49]. La vasoplégie de l'induction anesthésique nécessite un remplissage de 5 à 7 ml/kg. Les besoins de base peropératoires, comme le déficit préopératoire, doivent être compensés par un apport de 1,5 ml/kg/h de solutés hydroélectrolytiques équilibrés. Les pertes, notamment d'origine hémorragique ou ascitique, doivent être compensées pour maintenir un volume sanguin normal et une composition normale de volume extracellulaire. Enfin, la création d'un 3e secteur dû à l'oedème tissulaire et aux mouvements trans-cellulaires liquidiens survient dans les chirurgies majeures en particulier abdominales ou chez les patients polytraumatisés. L'estimation de ce 3e secteur est variable suivant le type de la chirurgie et très difficile à évaluer réellement [48].

Nature des solutés

Les solutés devant compenser les besoins de base, doivent être des solutés hydroélectrolytiques les plus équilibrés possible (composition électrolytique proche de celle du plasma). Une adaptation peut être nécessaire en fonction de la nature des pertes en chirurgie digestive. Cependant, l'apport de glucosé n'est pas nécessaire puisque la période périopératoire contribue, par les modifications hormonales liées à l'agression chirurgicale, à une hyperglycémie. L'apport de cristalloïdes pour la compensation du jeûne et des pertes peropératoires est réalisé en première intention. Pourtant certains auteurs, se basant sur des considérations physiologiques et notamment l'apparition rapide d'un œdème des parois vasculaires après apport de cristalloïdes dans ce contexte, recommandent l'utilisation de colloïdes plus précocement [48,49].

Volumes de remplissage peropératoire

Chirurgie « mineure »

Pour des actes chirurgicaux considérés comme peu ou pas invasifs, mais nécessitant une anesthésie générale (même de quelques minutes), souvent réalisée en ambulatoire, plus de 10 études prospectives randomisées montrent que des apports systématiques de cristalloïdes d'environ 15 à 20 ml/kg améliorent par rapport à des apports minimaux (2 à 3 ml/kg), la qualité des suites postopératoires [50-52]. Dans ces études, un effet est relevé sur les vertiges et la somnolence postopératoires, les résultats sont moins concordants sur la soif et les nausées et vomissements postopératoires (effet plus important sur les NVPO tardives), sauf en petite chirurgie avec laparoscopie où un effet bénéfique plus constant est observé. Aucune complication liée à une éventuelle surcharge hydrique n'est notée. Les colloïdes n'ont pas de place pour ce type de chirurgie.

Chirurgie « moyenne »

Quatre études lors de chirurgies laparoscopiques confirment l'avantage d'une hydratation correcte périopératoire (20 à 40 ml/kg vs 0 à 10 ml/kg) sur la qualité des suites postopératoires. Ainsi, dans l'étude la mieux conduite [53] concernant la cholécystectomie par laparoscopie, des apports systématiques de 40 ml/kg ont permis, par rapport à des apports de 15 ml/kg, de diminuer les NVPO, mais aussi de réduire l'altération de la fonction ventilatoire postopératoire, d'améliorer la capacité à l'effort, de diminuer la réponse hormonale au stress et d'obtenir une aptitude plus précoce à la sortie [53,54].

Chirurgie « majeure »

La chirurgie majeure entraîne une réaction inflammatoire et altère la microcirculation, la perméabilité capillaire et les grands mécanismes de régulation de l'organisme. C'est en chirurgie « majeure » que les risques d'hypoperfusion d'organe et d'œdème tissulaire sont donc les plus élevés [55]. La prise en compte de chaque versant de cette question conduit à des stratégies opposées, de restriction ou d'apports hydriques larges. Ainsi, 5 études en chirurgie colique regroupant 625 opérés comparant une stratégie classique (apports considérés comme larges de 3 à 5,5 l) à une de restriction (2 à 3 l) ont démontré une amélioration dans 4 études sur 5 avec en particulier une diminution de la prise de poids, une reprise du transit digestif plus rapide, une diminution des complications postopératoires et ainsi une diminution de la durée d'hospitalisation [56]. Dans ces études la stratégie est prédéterminée et les apports de colloïdes supplémentaires aux cristalloïdes sont prescrits sans critères objectifs précisés. De plus, ces études sont critiquées car les patients du groupe libéral reçoivent des volumes hydriques trop importants alors que ceux du groupe restrictif reçoivent des volumes normaux [57]. En revanche, lorsque la sélection des opérés exclut les patients supportant le plus mal une surcharge hydrique (insuffisants cardiaques, respiratoires...) le bénéfice de la « restriction » hydrique n'apparaît plus [58]. Au total, ce n'est pas la restriction qui explique le bénéfice observé, mais le désavantage de la surcharge du groupe libéral [57].

Optimisation peropératoire

D'autres évaluations ont essayé de prouver qu'une optimisation de la correction de l'hypovolémie peropératoire en guidant le remplissage vasculaire par une mesure de paramètres reflétant la volémie pouvait améliorer le devenir postopératoire des opérés les plus à risque de complications postopératoires. Onze études, concernant des types différents de chirurgie (cardiaque, fractures du col du fémur, abdominale et/ou générale) sont disponibles et démontrent toutes un bénéfice clinique [50-52]. Toutes ont suivi des protocoles assez similaires, dans le groupe « optimisation » le débit cardiaque est surveillé de façon non invasive par Doppler œsophagien [59,60].

Des épreuves de remplissage par colloïdes sont effectuées en début d'anesthésie et répétées en cas d'augmentation du débit aortique, réalisant ainsi une « maximalisation » systématique du débit. Cet objectif est maintenu tout au long de l'intervention. Dans toutes les études, cette stratégie de remplissage a conduit à administrer une quantité moyenne d'apports liquidiens, sous forme de colloïdes, un peu plus importante (200 à 700 ml) que dans le groupe contrôle. Ceci s'est accompagné de valeurs moyennes de débit (ou de volume d'éjection systolique) plus élevées que dans le groupe contrôle en fin d'intervention, mais avec de grandes variations interindividuelles, suggérant l'intérêt, au moins hémodynamique, de l'adaptation du remplissage vasculaire au cas par cas chez ces patients [59,60]. La stratégie d'optimisation peropératoire du débit aortique s'est traduite par une diminution de la durée d'hospitalisation globale et en soins intensifs, et, le plus souvent de l'incidence des complications postopératoires. En chi-

rurgie abdominale, le bénéfice en termes de durée d'hospitalisation était en fait principalement lié à une reprise plus précoce du transit digestif et de la réalimentation [59].

Conclusion

Il est démontré que l'optimisation peropératoire, en particulier en compensant dès le début de l'intervention pour compenser l'hypovolémie préopératoire [60], apporte un bénéfice à la prise en charge des opérés de chirurgie majeure notamment colique. Cependant, le choix entre cristalloïdes et colloïdes n'est pas tranché. Un travail récent abonde dans le sens des colloïdes comme d'autres travaux antérieurs en montrant que les colloïdes améliorent la microcirculation colique mais l'intérêt clinique n'est pas démontré [61]. De plus s'il existe un bénéfice, l'explication ne résiderait pas dans l'œdème de la paroi colique, puisque l'œdème anastomotique n'est pas différent entre colloïdes et cristalloïdes administrés de façon optimisée [61]. L'acidose hyperchlorémique qui perturberait la circulation mésentérique et la motilité digestive [3,57] mérite d'être corrigée par une solution équilibrée [62] lorsque des volumes importants doivent être perfusés [57]. Enfin, la discussion ne doit pas se focaliser sur le seul débat cristalloïdes-colloïdes car le reste de la prise en charge peut avoir autant ou plus d'avantage comme les études sur la chirurgie avec réhabilitation précoce (« fast-track » chirurgie) appliquée à la chirurgie colique l'ont démontré, d'ailleurs sans prendre en compte spécifiquement le remplissage vasculaire [52].

Place des colloïdes en réanimation

Il n'existe pas d'étude en réanimation ayant comparé l'utilisation de différents types de colloïdes entre eux au cours d'une étude randomisée. Les études ayant évalué les colloïdes en réanimation ont toutes utilisé des cristalloïdes, essentiellement le SSI, comme comparateur.

Sepsis sévère

Dans un modèle porcin de sepsis sévère avec perméabilité endothéliale augmentée [63], les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence de volémie mesurée après réanimation titrée sur la pression veineuse centrale entre les animaux ayant reçu soit de la gélatine 4 % soit un HEA 200/0,5. Ces deux colloïdes exercent donc le même pouvoir oncotique in vivo dans un modèle animal de dysfonction endothéliale d'origine septique.
L'étude VISEP [39] a comparé l'administration d'HEA 200/0,5 au Ringer lactate chez les patients pris en charge pour choc septique. L'étude a été arrêtée précocement en raison d'une plus grande fréquence de l'insuffisance rénale dans le groupe colloïde. Les deux principales limites de cette étude étaient :

- l'emploi exclusif d'HEA pour les patients de ce groupe, ce qui a sans doute amené les investigateurs à utiliser des doses supérieures à celles recommandées en France ;
- l'utilisation d'HEA 200/0,5 et non 130/0,4 qui s'accumule moins au niveau rénal.

En raison du risque d'insuffisance rénale chez ces patients, il semble donc préférable d'éviter les HEA dans cette indication, ou tout au moins d'en limiter les doses (33 ml/kg j1 et 20 mg/kg pour les jours suivant).
Les auteurs de l'étude SAFE [1], comparant albumine diluée au SSI, n'ont pas mis de différence de survie dans la population générale de réanimation, mais ils ont trouvé une tendance à un meilleur pronostic des patients septiques dans le bras « albumine ». Une étude randomisée est en cours pour confirmer ce résultat. À ce jour, les gélatines peuvent être recommandées en première intention dans cette population lorsque l'on souhaite utiliser une solution colloïdale.

Traumatologie et choc hémorragique

Dans un modèle murin de choc hémorragique [64], l'expansion volémique obtenue par gélatine ou HEA 130/0,4 est identique alors que l'albumine est le soluté de remplissage le plus efficace dans ce modèle. Aucune étude clinique humaine n'a permis de montrer une différence d'expansion volémique entre gélatines et HEA dans un contexte hémorragique d'origine traumatique ou chirurgicale. Des auteurs n'ont pas mis en évidence de différence de saignement au décours de la chirurgie cardiaque lors de la comparaison entre HEA 200/0,5 et HEA 130/0,4 utilisées aux doses recommandées (33 ml/kg/j versus 50 ml/kg/j) [65].

Utilisation sur certains terrains

Utilisation chez l'enfant

La physiologie rénale et hydroélectrolytique de l'enfant en dessous de 2 ans, et en particulier le nouveau-né, a toujours encouragé une relative réduction des apports cristalloïdes et poussé à l'administration d'albumine [66]. Bien que la tolérance d'une dose faible d'HEA 200/05 sur la fonction rénale ait été montrée y compris chez le nouveau-né [67], il apparaît plus logique d'utiliser l'HEA 130/0,4 qui bénéficie actuellement d'une évaluation dans de nombreuses études [66,68]. La tolérance d'une posologie restreinte autour de 10 ml/kg, en particulier en période périopératoire, est bonne [68]. Rappelons que chez les enfants, dans la réanimation de l'état de choc modéré de la Dengue, il n'existe pas de différence d'efficacité entre le Ringer lactate et les colloïdes (dextran et HEA) [12]. Ainsi, une expertise « basée sur des preuves » préconise le SSI pour « corriger l'hypovolémie en première intention et lorsque de grandes quantités de solutés sont nécessaires, par exemple comme au cours du sepsis, les colloïdes peuvent être introduits », sans donner de préférence sur son type [69].

Femme enceinte

Les HEA sont autorisés sur ce terrain dans de nombreux pays, en particulier en Allemagne pour de l'hémodilution, sans problème lié à cet usage depuis de nombreuses années. Ils viennent d'obtenir une autorisation d'utilisation par l'Afassps. Le prérémplissage systématique par un HEA avant une rachianesthésie n'est cependant pas recommandée [70].

Conclusion

Les études actuelles plaident pour une stratégie non univoque associant cristalloïdes, en évitant des volumes trop abondants, à des colloïdes, HEA ou gélatines, en respectant les contre-indications de ces deux solutés. La politique de restriction d'utilisation de l'albumine demeure en vigueur et son utilisation sélective en réanimation chez des patients graves demande encore des confirmations scientifiques. Le choix pour les cristalloïdes devrait se porter dans l'avenir sur des solutions équilibrées y compris pour le solvant des colloïdes.

Aucune étude n'a mis en évidence de différence entre les différents colloïdes artificiels en clinique humaine. Il n'existe donc actuellement aucune raison de conseiller l'emploi d'un type de colloïde artificiel plutôt qu'un autre. Si les effets indésirables des HEA semblent moins fréquents avec l'HEA 130/0,4, notamment le risque d'atteinte rénale et le retentissement sur l'hémostase, il reste important de limiter les doses journalières de ces médicaments aux doses de l'AMM en raison du risque d'accumulation.

Références

1 The SAFE study investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med. 2004 ; 350 : 2247-52.

2 SAFE Study Investigators. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. N Engl J Med 2007 ; 357 : 874-84.

3 Blanloeil Y, Rozec B, Rigal JC, Baron JF. Acidose hyperchlorémique lors du remplissage vasculaire. Ann Fr Anesth Réanim 2002 ; 21 : 211-20.

4 Morgan TJ, Venkatesh B. Designing "balanced" cristalloids. Crit Care Resuscitation 2003 ; 5 : 284-91.

5 Boldt J. Balanced volume replacement strategy : fact or fiction ? In : JL Vincent, editor. Yearbook of intensive care and emergency medicine. Springer-Verlag, Berlin, 2007 : 574-80.

6 Boldt J. Modern rapidly degradable hydroxyethyl starches : current concepts. Anesth Analg 2009 ; 108 : 1574-82.

7 Vincent JL, Navickis RJ, Wilkes mm. Morbidity in hospitalised patients receiving human albumin : a meta-analysis of randomised, controlled trials. Crit Care Med 2004 ; 32 : 2029-38.

8 Akech S, Gwer S, Idro R, Fegan G, Eziefula AE, Newton CR, Levin M, Maitland K. Volume expansion with albumin compared to gelofusin in children with severe malaria : results of a controlled trial. www.plosclinicaltrials.org 2006 (e21) : 1-11.

9 Marx G, Schuerholz T, Reinhart K. Fluid management in sepsis : colloids or crystalloids ? Yearbook of intensive care and emergency medicine. JL Vincent ed. Springer-Verlag, Berlin, 2007 : 563-73.

10 Grocott MP, Mythen MG, Gan TJ. Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults. Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults. Anesth Analg 2005 ; 100 : 1093-106.

11 Blanloeil Y, Roquilly A, Asehnoune K, Rozec B, Lejus C. Colloïdes ou solutés macromoléculaires de remplissage vasculaire. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris). Anesthésie-Réanimation 2009 (à paraître).

12 Wills BA, Dung NM, Loan HT, Thuy TT, Minh LTT, Diet DV, Hao NT, Chau NV, Stepniewska K, White NJ, Farrar JJ. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in Dengue shock syndrome. N Engl J Med. 2005 ; 353 : 877-89.

13 Lehmann G, Marx G, Förster H. Bioequivalence comparison between hydroxyethyl starch 130/0,4/6 : 1 and hydroxyethyl starch 130/0,4/9 : 1. Drugs RD 2007 ; 8 : 229-40.

14 Van Roten I, Madjdpour C, Frascarolo P, Burmeister MA, Fish A, Schramm S, Bombeli T, Spahn DR. Molar substitution and C2/C6 ratio of hydroxyethyl starch : influence on blood coagulation. Br J Anaesth 2006 ; 96 : 455-63.

15 Sander O, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Equivalence of hydroxyethyl starch 130/0.4 and HES 200/0.5 for perioperative volume replacement in major gynaecological srgery. Acta Anaesthesiol Scand 2003 ; 47 : 1151-8.

16 Kellum JA, M Song, R. Venkataraman, Effects of hyperchloremic acidosis on arterial pressure and circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. Chest 2004 ; 125 : 243-8.

17 Kellum JA. Fluid resuscitation and hyperchloremic acidosis in experimental sepsis : improved short-term survival and acid-base balance with Hextend compared with saline. Crit Care Med 2002 ; 30 : 300-5.

18 Wilcox CS. Regulation of renal blood flow by plasma chloride. J Clin Invest 1983 ; 71 : 726-35.

19 Boldt J. The balanced concept of fluid resuscitation. Br J Anaesth 2007 ; 99 : 312-5.

20 Ichai C. Hyperchloremic metabolic acidosis and fluid resuscitation. Crit Care and Shock 2002 ; 5 : 1-5.

21 Wilkes NJ, Woolf RL, Powanda MC, Gan TJ, Machin SJ, Webb A, Mutch M, Bennett-Guerrero E, Mythen M. The effects of balanced versus saline-based hetastarch and crystalloid solutions on acid-base and electrolyte status and gastric mucosal perfusion in elderly surgical patients. Anesth Analg 2001 ; 93 : 811-6.

22 Cooper DJ, Myles, Mc Dermott FT, Murray LJ, Laidlaw J, Cooper G, Tremayne AB, Bernard SS, Ponsford J, HTS study. Prehospital hypertonic saline resuscitation of patients with hypotension and severe traumatic brain injury : a randomised controlled trial. JAMA 2004 ; 291 : 1350-7.

23 Haas T, Pries D, Holz C, Innerhofer P, Streif W, Klinger A, Hanke A, Velik-Salchner C. Less impairment of hemostasis and reduced blood loss in pigs after resuscitation from hemorrhagic shock using the small-volume concept with hypertonic saline/hydroxyethyl starch as compared to administration of 4 % gelatin or 6 % hydroxyethyl starch solution. Anesth Analg 2008 ; 106 : 1078-86.

24 Schneider A, Böttiger BW, Popp E. Cerebral resuscitation after cardiocirculatory arrest. Anesth Analg 2009 ; 108 : 971-9.

25 Van der Heijden M, Verheij J, van nieuw Amerongen GP, Groeneveld AB. Crystalloid or colloid fluid loading and pulmonary permeability, edema and injury in septic and non septic critically ill patients with hypovolemia. Crit Care Med 2009 ; 37 : 1275-81.

26 Blanloeil Y, Trossaërt M, Rigal JC, Rozec B. Effets des solutés de remplissage vasculaire sur l'hémostase. Ann Fr Anesth Réanim 2002 ; 21 : 648-67.

27 Kozek-Langenecker SA. Effects of hydroxyethyl starch solutions on hemostasis. Anesthesiology 2005 ; 103 : 654-66.
28 Samama CM. Les solutés de remplissage influençent-ils le saignement et la transfusion sanguine ? In : JEPU Pitié-Salpétrière. Paris 2009 : 295-8.
29 Schramko AA, Suojaranta-Ylinen RT, Kuitunen AH, Kukkonen SI, Niemi TT. Rapidly degradable Hydroxyethyl Starch solutions impair blood coagulation after cardiac surgery : a prospective randomized trial. Anesth analg 2009 ; 108 : 30-6.
30 Haisch G, Boldt J, Krebs C, Kumle B, Suttner S, Schulz A. The influence of intravascular volume therapy with a new hydroxyethyl starch preparation (6 % HES 130/0.4) on coagulation in patients undergoing major abdominal surgery. Anesth Analg 2001 ; 92 : 565-71.
31 Madjdpour C, Dettori N, Frascarolo P, Burki M, Boll M, Fish A, Bombeli T, Spahn DR. Molecular weight of hydroxyethyl starch : is there an effect on blood coagulation and pharmacokinetic ? Br J Anaesth 2005 ; 94 : 569-76.
32 Theys C, Madjdpour C, Frascarolo P, Buclin T, Burki M, Fish A, et al. Effect of high and low molecular weight low substituted hydroxyethyl starch on blood coagulation during acute normovolemic hemodilution in pigs. Anesthesiology 2006 ; 105 : 1228-37.
33 Kozek-Langenecker SA, Jungheinrich C, Sauermann W, Van der Linden. 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.
34 Barron ME, Wilkes MM, Navickis RJ. A systematic review of the comparative safety of colloids. Arch Surg 2004 ; 139 : 552-63.
35 Davidson IJ. Renal impact of fluid management with colloids : a comparative review. Europ J Anaesthesiol 2006 ; 23 : 721-38.
36 Eisenbach C, Schönfeld AH, Vogt N, Wente MN, Encke J, Stremmel W, et al. Pharmacodynamics and organ storage of hydroxyethyl starch in acute hemodilution in pigs : influence of molecular weight and degree of substitution. Intensive Care Med 2007 ; 33 : 1637-44.
37 Boldt J, Priebe HJ. Intravascular volume replacement therapy with synthetic colloids : is there an influence on renal function. Anesth Analg 2003 ; 96 : 376-82.
38 Wierdermann CJ. Hydroxyethyl starch. Can the safe problems be ignored ? Wien Klin Wochenschr 2004 ; 116 : 583-94.
39 Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K ; German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med 2008 ; 358 : 125-39.
40 Hauet T, Faure JP, Baumert H, Bardou A, Gibelin H, Geguinot S. Influence of different colloids on hemodynamic and renal functions. Study in an isolated perfused pig kidney model. Transpl Proceed 1998 ; 30 : 2796-7.
41 Giral M, Bertola JP, Foucher Y, Villers D, Bironneau E, Blanloeil Y, Karam G, Daguin P, Lerat L, Soulillou JP. Effect of brain-dead donor resuscitation on delayed graft function : results of a monocentric analysis. Transplantation 2007 ; 15 : 1174-81.
42 Ragaller MJ, Theilen H, Koch T. Volume replacement in critically ill patients with acute renal failure. J Am Soc Nephrol 2001 ; 12 : S33-S.39.
43 Schortgen F, Girou E, Deye N, Brochard L, CRYCO study group. The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock. Intensive Care Med 2008 ; 34 : 2157-68.
44 Rioux JP, Lessard M, de Bortoli B, Roy P, Albert M, Verdant C, Madore F, Troyanov S. Pentastarch 10 % (250/0,45) is an independent risk factor of acute kidney injury following cardiac surgery. Crit Care Med 2009 ; 37 : 1293-8.
45 Kumle B, Boldt J, Piper S, Schmidt C, Suttner S, Salopek S. The influence of different intravascular volume replacement regimens on renal function in the elderly. Anesth Analg 1999 ; 89 : 1124-30.
46 Jakob SM. Prevention of acute renal failure : fluid and colloids. International J Artific Org 2004 ; 27 : 1043-8.
47 Bork K. Pruritus precipitated by hydroxyethylstarch : a review. Br J Dermatol 2005 ; 152 : 3-12.
48 Chappel D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. Anesthesiology 2008 ; 109 : 723–40.
49 Jacob M, Chappel D, Rehm M. Clinical update : perioperative fluid management. Lancet 2007 ; 369 : 1984–6.
50 Keane P, Murray P. Intravenous fluid in minor surgery. Their effect on recovery from anesthesia. Anaesthesia 1986 ; 41 : 635-7.

51 Abbas SM, Hill AG. Systematic review of the literature for the use of oesophageal Doppler monitor for fluid replacement in major abdominal surgery. Anaesthesia 2008 ; 63 : 44-51.
52 Khelet H, Bundgaard-Nielsen M. Goal-directed perioperative fluid management. Why, when and how ? Anesthesiology 2009 ; 110 : 453-5.
53 Holte K, Klarskov B, Christensen D, Lund C, Nielsen K, Bie P, Kehlet H. Liberal versus restrictive fluid administration to improve revcovery after laparoscopic cholecystectomy : a randomized, double blind study. Ann Surg 2004 ; 240 : 892-9.
54 Magner JJ, McCaul C, Carton E, Gardiner J, Buggy D. Effect of intraoperative intravenous crystalloid infusion on postoperative nausea and vomiting after gynaecological laparoscopy : comparison of 30 and 10 ml/kg. Br J Anaesth 2004 ; 93 : 381-5.
55 Boldt J, Ducke M, Kumle B, Papsdorf M, Zurmeyer EL. Influence of different volume replacement strategies on inflammation and endothelial activation in the elderly undergoing major abdominal surgery. Intensive Care Med 2004 ; 300 : 416-22.
56 Joshi GP. Intraoperative fluid restriction improves outcome after major elective gastrointestinal surgery. Anesth Analg 2005 ; 101 : 601-5.
57 Beaussier M, Aissou M. Elargir ou réduire les apports hydro-sodés en per et postopératoire : la chirurgie digestive In : JEPU Pitié-Salpétrière. Paris 2009 : 255-61.
58 Holte K, Foss NB, Andersen J, Valentiner L, Lund C, Bie P, Kehlet H. Liberal or restrictive fluid administration in fast track colonic surgery : a randomized double blind study. Br J Anaesth 2007 ; 99 : 500-8.
59 Wakeling H, McFall M, Jenkins C, Woods W, Miles W, Barclay G, et al. Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery. Br J Anaesth 2005 ; 95 : 634-42.
60 Noblett S, Snowden C, Shenton B, Horgan A. Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection.Br J Surg 2006 ; 93 : 1069-76.
61 Kimberger O, Amberger M, Brandt S, Plock J, Sigurdsson GH, Kurz A, Hiltebrand L. Goal-directed colloid administration improves the microcirculation of healthy and perianastomotic colon. Anesthesiology 2009 ; 110 : 496-504.
62 Kulla M, Weidhase R, Lampl L. Hydroxyethyl starch 6 % 130/0.42 in acetate-buffered Ringer's solution as a part of a balanced-volume resuscitation in abdominal surgery. Anaesth Intens Med 2008 ; 49 : 7-18.
63 Marx G, Cobas Meyer M, Schuerholz T, Vangerow B, Gratz KF, Hecker H, et al. Hydroxyethyl starch and modified fluid gelatin maintain plasma volume in a porcine model of septic shock with capillary leakage. Intensive Care Med 2002 ; 28 : 629-35.
64 Persson J, Grande PO. Volume expansion of albumin, gelatin, hydroxyethyl starch, saline and erythrocytes after haemorrhage in the rat. Intensive Care Med 2005 ; 31 : 296-301.
65 Kasper S.M, Meinert P, Kampe S, Görg 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.
66 Lejus C, Fernandez M. Gestion de l'hypovolémie chez l'enfant : quel monitorage et quels solutés de remplissage vasculaire. Mises au point en anesthésie-réanimation. Mapar ed. Paris 2005 : 485-97.
67 Liet JM, Bellouin AS, Boscher C, Lejus C, Roze JC. Plasma volume expansion by medium molecular weight hydroxyethyl starch in neonates : a pilot study. Pediatr Crit Care Med 2003 ; 4 : 305-7.
68 Sümpelmann R, Kretz FJ, Gäbler R, Luntzer R, Baroncini S, Osterkorn D, et al. Hydroxyethyl starch 130/0,42/6 : 1 for perioperative plasma volume replacement in children : preliminary results of a European prospective multicenter observational postauthorization safety study (PASS). Paediatric Anesth 2008 ; R18 : 929-33.
69 Boluyt B, Bollen CW, Bos AP, Kok JH, Offringa M. Fluid resuscitation in neonatal and pediatric hypovolemic shock : a Dutch Pediatric Society evidence-based clinical practice guideline. Intensive Care Med 2006 ; 32 : 995-1003.
70 Mercier FJ, Bonnet MP, De la Dorie A, Moufouki M, Banu F, Hanaf A, et al. Rachianesthésie pour césarienne : remplissage, vasopresseurs et hypotension. Ann Fr Anesth Réanim 2007 ; 26 : 688-93.