

## Y A-T-IL ENCORE UNE PLACE POUR LES COLLOÏDES ?

**Jean Louis Vincent<sup>1</sup>, Alexandre Joosten<sup>2</sup>, Philippe Van der Linden<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Service de soins intensifs polyvalents, Hôpital Erasme, 808 Route de Lennik, 1070 Bruxelles, Belgique. Email : [jlvincent@intensive.org](mailto:jlvincent@intensive.org)

<sup>2</sup> Service d'anesthésie –réanimation, Hôpital de Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin Bicêtre, France.

Email : [alexandre.joosten@aphp.fr](mailto:alexandre.joosten@aphp.fr)

<sup>3</sup> Service d'anesthésie-réanimation, CHU Brugmann, 4, Place Van Gehuchten, 1020 Bruxelles, Belgique.

Email : [Philippe.Vanderlinden@chu-brugmann.be](mailto:Philippe.Vanderlinden@chu-brugmann.be)

### INTRODUCTION

Le choix entre les différentes solutions intraveineuses disponibles demeure le sujet d'un débat intense et passionné, qui a malheureusement parfois tendance à quitter le domaine purement scientifique pour se résumer à une « querelle de croyants ». La controverse cristalloïdes-colloïdes n'est pas neuve, mais elle est devenue plus complexe, avec les nouvelles discussions quant au choix entre cristalloïdes (solutions salées versus solutions dites 'balancées') et entre colloïdes (albumine versus solutions synthétiques).

Il serait à la fois naïf et erroné de prétendre que la solution de remplissage « idéale » n'existe pas. Il suffirait de l'inventer. Nous devons au contraire reconnaître qu'au vu des nombreuses situations cliniques différentes pour lesquelles un remplissage vasculaire semble approprié, il est impossible qu'un seul type de solution puisse convenir à tous les cas. On doit choisir la solution de perfusion comme on choisit un médicament, en prenant conscience des effets secondaires potentiels, et l'administrer avec la même prudence qu'un médicament, c'est-à-dire en visant à maximiser les bénéfices et minimiser les effets secondaires.

Le choix d'une solution de perfusion devrait être guidé par facteurs en rapport avec la situation spécifique vécue par le patient prenant en considération le type de malades et le contexte de l'administration ainsi que le type de liquide perdu, et aussi le volume administré. Il faut garder à l'esprit les propriétés

des différentes solutions et l'importance du glycocalyx dans la régulation des échanges entre les secteurs vasculaires et interstitiels.

### **1. QUESTION 1 : PEUT-ON N'ADMINISTRER QUE DES COLLOÏDES DANS LA RÉANIMATION LIQUIDIENNE ?**

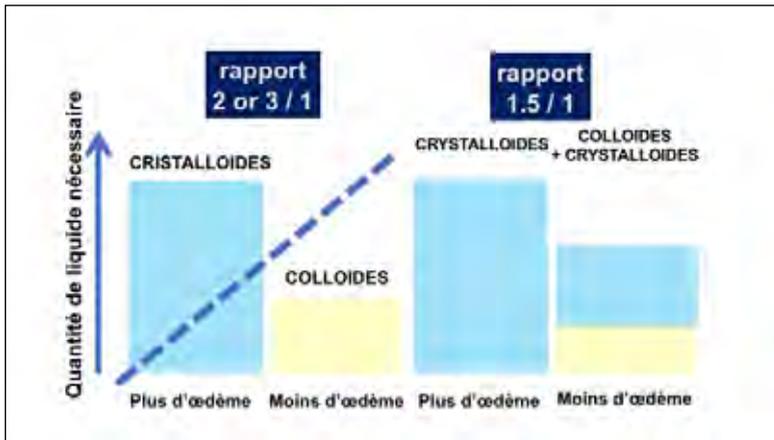
La réponse est clairement négative.

Une utilisation exclusive et prolongée de fortes doses de colloïdes serait non seulement trop onéreuse, mais surtout exposerait à des complications, peut-être allergiques, mais surtout rénales, liées à l'induction d'un syndrome hyperoncotique. La présence de grosses molécules dans le sang est aussi susceptible d'altérer l'hémostase, et l'administration libérale de colloïdes peut nécessiter davantage de transfusions.

### **2. QUESTION 2 : L'ADMINISTRATION DE COLLOÏDES PERMET-ELLE VRAIMENT DE DIMINUER LA QUANTITÉ DE LIQUIDES ADMINISTRÉS ?**

La réponse est clairement positive.

Sur le plan physiologique, la pression oncotique qui règne à l'intérieur des vaisseaux limite la formation d'œdèmes. Les plus grosses molécules persistant plus longtemps dans le secteur vasculaire, il est attendu qu'un volume moindre de ces solutions soit requis pour atteindre des objectifs hémodynamiques prédéfinis. Bien sûr, l'altération de perméabilité capillaire et l'altération du glycocalyx sont des phénomènes fréquents chez le malade grave, qui peuvent diminuer l'influence de la pression oncotique sur les échanges transmembranaires. Cependant, la membrane vasculaire ne disparaît jamais tout à fait. Orbegozo Cortes et collègues [1] ont effectué une revue systématique des études prospectives randomisées la littérature comparant l'administration de cristalloïdes et de colloïdes chez tout type de patients. Il s'agissait de populations diverses et hétérogènes de patients médicaux, chirurgicaux et/ou traumatisés et comprenant donc bon nombre de malades dont la perméabilité vasculaire était altérée. Les différences étaient néanmoins flagrantes, avec un besoin liquidien de 150 % chez les malades traités uniquement par cristalloïdes (rapport de 1,50 intervalles de confiance 1,36-1,65). Il est intéressant de constater que ce rapport est identique à celui trouvé par Annane et collègues dans l'étude CRISTAL [2]. En d'autres termes, là où les besoins seraient de 3 l de cristalloïdes seuls, ils ne seraient que de 2 litres en cas d'addition de colloïdes aux cristalloïdes. Sur base de la physiologie, on pourrait s'attendre à un rapport encore plus élevé, mais il faut tenir compte de la fuite capillaire et encore souligner que malgré la discrimination synthétique « colloïdes vs. cristalloïdes », il ne s'agit jamais d'une comparaison de colloïdes seuls à des cristalloïdes seuls, pour les raisons énoncées plus haut (Figure 1).



**Figure 1 :** Comparaison des besoins liquidiens nécessaires à la stabilisation du malade. La question n'est pas de comparer l'administration de colloïdes versus cristaalloïdes, mais de cristaalloïdes sans ou avec une certaine quantité de colloïdes.

L'utilisation exclusive de cristaalloïdes mène à une surcharge hydrique à l'origine de complications bien documentées aussi bien en anesthésie qu'en réanimation. Ainsi le syndrome de compartiment abdominal est largement favorisé par l'administration de grandes quantités de solutions cristaalloïdes [3].

En contrepartie, la persistance accrue de la solution à l'intérieur du secteur vasculaire peut aussi augmenter le risque d'œdème par augmentation des pressions hydrostatiques à l'intérieur des vaisseaux. C'est pourquoi il faut les administrer avec précaution et éventuellement avec adjonction d'un diurétique pour diminuer les œdèmes chez le patient avec fonction rénale conservée.

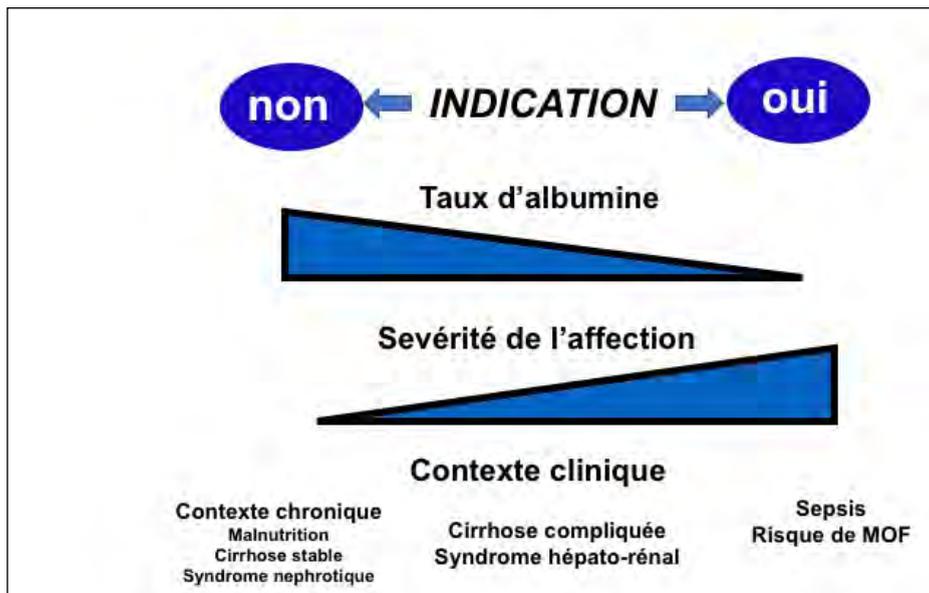
### 3. QUESTION 3 : Y A-T-IL ALORS UNE PLACE POUR L'ADMINISTRATION D'ALBUMINE ?

La réponse est clairement positive.

Les solutions intraveineuses d'albumine sont préparées à partir du sang de donneurs. Le processus de préparation détruit efficacement les éléments infectieux bactériens ou viraux, si bien que ces solutions sont sûres. La limitation principale de ces solutions est leur coût, encore qu'en termes relatifs, le coût est encore assez modéré par rapport à beaucoup d'autres interventions actuelles.

L'albumine est la principale protéine plasmatique, jouant un rôle important à plusieurs égards. D'une part, elle est la composante principale de l'oncoticité sanguine, en représentant près de 80% de la pression oncotique du plasma. D'autre part, elle se combine à beaucoup de molécules circulantes, qu'elles soient naturelles ou thérapeutiques. Enfin, elle exerce des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes. Ces propriétés ont été revues ailleurs [4].

Les solutions intraveineuses d'albumine sont préparées à partir du sang de donneurs, avec un processus de préparation détruisant efficacement les éléments infectieux bactériens et viraux. Ces solutions sont considérées comme totalement sûres. Les réactions allergiques sont extrêmement rares.



**Figure 2 :** schématisation des indications d'administration d'albumine aujourd'hui

#### 4. QUESTION 4 : Y A-T-IL UNE PLACE POUR LES COLLOÏDES DITS " DE SYNTHÈSE "

La réponse est positive.

Les colloïdes 'de synthèse' (encore appelés « artificiels », un mauvais terme) ont été proposés surtout à l'époque où les solutions d'albumine étaient réputées onéreuses. Maintenant que le coût de l'albumine est proportionnellement moindre, eu égard au développement d'autres traitements onéreux, leur place est moins bien définie.

##### 4.1. LES DEXTRANS

Ces dérivés polysaccharidiques ont été surtout utilisés par le passé en raison de leurs propriétés non seulement oncotiques, mais également rhéologiques. En raison de leurs effets secondaires tant allergiques que sur l'hémostase, leur emploi a été pratiquement abandonné.

##### 4.2. LES GÉLATINES

Provenant de la dégradation du collagène d'os de bovidés, ces molécules ont un poids moléculaire que l'on peut qualifier de moyennement élevé, de 30 à 35.000 daltons selon la préparation, c'est-à-dire la moitié de celui de l'albumine. Ainsi, ces solutions présentent un pouvoir d'expansion volémique limité et de courte durée. Ces solutions sont assez sûres, l'effet secondaire principal étant d'ordre allergique, mais ces réactions anaphylactoïdes sont en général peu sévères. Il y a relativement peu d'études cliniques sur ces solutions, en partie parce qu'elles ne sont pas disponibles aux Etats-Unis. Leur indication principale étant celle d'un « fluid challenge » (test de remplissage), en raison de leur effet

plus marqué que les cristalloïdes, mais aussi leur élimination rapide en cas de négativité du test.

### 4.3 LES HYDROXYÉTHYL AMIDONS (HEA)

Ces molécules sont préparées par hydrolyse enzymatique d'amidon d'origine végétale (maïs ou pomme de terre). Les propriétés des solutions sont définies par leur poids moléculaire, leur degré de substitution, leur rapport C2/C6 et leur concentration. Les solutions existent en solution salée à 0,9 % ou en solution dite « balancée ». Le développement de générations successives d'HEA de moindre poids moléculaire a eu pour but de réduire l'incidence des effets secondaires (altération de l'hémostase et de la fonction rénale et prurit) tout en maintenant un certain pouvoir oncotique. L'évolution vers les plus petits poids moléculaires entraîne toutefois une durée d'action plus courte, qui devient à peine supérieure à celle des gélatines. Les solutions d'HEA altèrent l'hémostase de manière dose-dépendante, par interférence avec le facteur de von Willebrand et le facteur VIII, si bien que la quantité administrée doit être limitée, surtout chez le malade qui saigne. Leur administration est limitée actuellement à 33 mL/kg/j.

Les HEA sont aujourd'hui l'objet d'un débat centré sur leur rapport bénéfices-risques. Des questions importantes sont soulevées à propos de la persistance de molécules d'HES dans l'organisme, non seulement dans le système réticulo-endothélial, mais aussi et surtout dans le rein. Chez des patients septiques, une étude scandinave (6S) a montré une mortalité plus élevée dans le groupe HES par rapport au groupe ayant reçu de l'acétate Ringer [5], mais ces malades dans l'ensemble ne semblaient pas nécessiter de remplissage vasculaire. L'étude CHEST [6] portant sur quelque 7000 patients de Soins Intensifs n'a pas montré de différence de mortalité lors de la comparaison de l'HEA à une solution salée. Les effets au niveau rénal étaient ambigus: d'une part, les malades traités par HEA ont développé moins d'insuffisance rénale, telle qu'appréciée par le score RIFLE, mais d'autre part ils ont nécessité plus souvent le recours à une épuration extrarénale. La vaste étude CRISTAL réalisée chez des patients critiques, a rapporté quant à elle une moindre mortalité à 90 jours chez les patients traités par colloïdes comparée à celle des patients traités par cristalloïdes, et les solutions comprenaient principalement de l'HEA [2]. Les auteurs ont également rapporté un besoin moindre en vasopresseurs et ventilation mécanique dans le groupe colloïde.

Les études portant sur les patients chirurgicaux [7-9] ont souvent utilisé les solutions d'HEA pour optimiser la volémie des patients, dans le cadre de l'impact d'un remplissage vasculaire ciblé sur un objectif hémodynamique [10]. Ces études ont souvent montré un bénéfice en faveur du groupe remplissage ciblé par rapport au groupe témoin. Cinq études ont spécifiquement comparé l'HES à un cristalloïde en chirurgie dans le cadre d'un remplissage vasculaire ciblé [11-14]. Trois d'entre-elles n'ont pas permis de conclure à la supériorité d'une des deux solutions en terme de morbi-mortalité postopératoire [11-13]. Joosten et collègues, en revanche, ont récemment démontré que l'administration d'une solution d'HEA balancée était associée à un meilleur devenir postopéra-

toire immédiat qu'une solution cristalloïde balancée chez des patients soumis à une chirurgie abdominale à haut-risque [14]. L'HEA n'avait pas d'effet délétère sur la fonction rénale même à long terme [15]. L'étude récente de plus de 1000 malades de Kabon et collègues [13] a aussi montré la sécurité à long terme de l'HEA sur la fonction rénale, mais toutefois sans bénéfice sur les complications postopératoires. Les résultats de l'étude FLASH (NCT02502773), étude multicentrique prospective randomisée en double aveugle sont attendus avec intérêt [16].

Quoi qu'il en soit, et après des réunions controversées, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), ont strictement limité l'utilisation des solutions d'HEA au traitement de l'hypovolémie « lorsque l'effet des solutions cristalloïdes seules n'est pas jugé suffisant ». L'EMA considère que les HEA sont contre-indiquées notamment chez les malades septiques, chez les patients de soins intensifs, en cas d'insuffisance rénale, de déshydratation, de désordres hydroélectrolytiques sévères, de brûlures, d'insuffisance hépatique sévère, d'hémorragie intracrânienne ou en cas de coagulopathie sévère. Elle stipule en outre que les solutions d'HEA resteront sur le marché à condition que des formations, un accès contrôlé et des mises en garde soient mise en place dans un délai relativement bref [17].

## **5. QUESTION 5 : LES SOLUTIONS COLLOÏDES DIMINUENT-ELLES LA MORTALITÉ ?**

La réponse est positive, même si certains la jugeront contestable.

La vaste étude SAFE (7 000 malades) menée en Australie et Nouvelle Zélande chez des patients en état critique a mis en évidence une diminution de mortalité chez les malades septiques ayant une hypoalbuminémie traités avec des solutions d'albumine [18]. Une analyse par regression logistique a montré un risque moindre de décès dans le groupe albumine que dans la groupe solution salée (rapport de 0,71 intervalles de confiance 0,52-0,97;  $p = 0,03$ ) [18]. L'étude italienne de Caironi et collègues chez les malades septiques suggère une diminution de mortalité chez les malades les plus graves [19]. La considération globale des études récentes suggère une diminution de mortalité chez les malades graves [20].

Une analyse d'un sous-groupe de l'étude SAFE a indiqué que l'administration d'albumine était associée à un excès de mortalité chez les patients ayant subi un traumatisme crânien sévère [21], mais il est apparu que la solution utilisée en Australasie est en fait hypotonique. Les auteurs ont reconnu que c'était la tonicité de la solution plutôt que la molécule elle-même qui était responsable de l'élévation de la pression intracrânienne et de la mortalité [22].

L'effet protecteur de l'albumine chez le malade cirrhotique est aujourd'hui accepté [23]. Une étude très récente de Fernandez et al [24] rapporte une diminution de la réponse inflammatoire et une amélioration hémodynamique

lors d'administration prolongée d'albumine chez des malades cirrhotiques en décompensation.

Les effets de l'administration de solutions d'albumine sur la mortalité des patients en état critique sont peut-être encore controversés, mais c'est le cas pour la grande majorité des interventions en réanimation. En retournant la question, quelles sont les interventions qui ont montré un effet bénéfique sur la survie des patients en état grave ? Une revue systématique sur le sujet [25] indique que les seules études positives retrouvées concernent la diminution des effets iatrogènes délétères de certaines thérapeutiques entreprises (réduction des volumes courants en ventilation mécanique, non-recours à la ventilation mécanique invasive....). Ceci est un autre débat.

## CONCLUSION

Il y a eu, il y a et il y aura toujours une place pour les colloïdes en réanimation. Simplement parce qu'on ne change pas la physiologie. Les colloïdes conservent une place dans la stratégie de remplissage vasculaire chez les patients en anesthésie et en réanimation en association avec différentes solutions cristalloïdes.

S'il y a débat, ce n'est pas à propos des « cristalloïdes versus colloïdes », mais bien de cristalloïdes seuls ou en association avec des colloïdes en quantité modérée. L'évidence actuelle supporte les risques associés à la formation d'œdèmes et l'administration de colloïdes permet de réduire le phénomène. Les solutions de colloïdes de synthèse sont moins utilisées aujourd'hui, eu égard au prix devenu abordable des solutions d'albumine.

La question n'est pas de trouver la solution de remplissage vasculaire idéal. Comme pour tout autre médicament (antibiotiques, agents vasoactifs) l'existence d'une large gamme de solutions doit nous permettre une prescription adaptée à des situations cliniques diverses. Les solutions colloïdes doivent donc être administrées en association avec les solutions cristalloïdes et pas en lieu et place de celles-ci.

Les solutions d'albumine restent les colloïdes les plus largement utilisés. Concernant les HEA, les cliniciens doivent systématiquement évaluer la balance bénéfiques/risques avant de les administrer. Ces solutions ont encore une place (pour leurs effets d'expansion volémique) chez les patients chirurgicaux à haut risque de complications postopératoires afin de corriger une hypovolémie sous contrôle strict d'un monitoring hémodynamique adéquat.

---

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Orbegozo Cortes D, Gamarano Barros T, Njimi H, Vincent JL. Crystalloids versus colloids: exploring differences in fluid requirements by systematic review and meta-regression. *Anesth Analg*. 2015;120:389-402.
- [2] Annane D, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Declere AD et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA*. 2013;310:1809-17.
- [3] Balogh ZJ, Lumsdaine W, Moore EE, Moore FA. Postinjury abdominal compartment syndrome: from recognition to prevention. *Lancet*. 2014;384:1466-75.

- [4] Vincent JL, Russell JA, Jacob M, Martin G, Guidet B, Wernerman J et al. Albumin administration in the acutely ill: what is new and where next? *Crit Care*. 2014;18:231.
- [5] Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Aneman A et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2012;367:124-34.
- [6] Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*. 2012;367:1901-11.
- [7] Gillies MA, Habicher M, Jhanji S, Sander M, Mythen M, Hamilton M et al. Incidence of postoperative death and acute kidney injury associated with i.v. 6% hydroxyethyl starch use: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2014;112:25-34.
- [8] Martin C, Jacob M, Vicaut E, Guidet B, Van Aken H, Kurz A. Effect of waxy maize-derived hydroxyethyl starch 130/0.4 on renal function in surgical patients. *Anesthesiology*. 2013;118:387-94.
- [9] Van der Linden P, James M, Mythen M, Weiskopf RB. Safety of modern starches used during surgery. *Anesth Analg*. 2013;116:35-48.
- [10] Messina A, Pelaia C, Bruni A, Garofalo E, Bonicolini E, Longhini F et al. Fluid challenge during anesthesia: A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2018;127:1353-64.
- [11] Feldheiser A, Pavlova V, Bonomo T, Jones A, Fotopoulou C, Sehoul J et al. Balanced crystalloid compared with balanced colloid solution using a goal-directed haemodynamic algorithm. *Br J Anaesth*. 2013;110:231-40.
- [12] Yates DR, Davies SJ, Milner HE, Wilson RJ. Crystalloid or colloid for goal-directed fluid therapy in colorectal surgery. *Br J Anaesth*. 2014;112:281-9.
- [13] Kabon B, Sessler DI, Kurz A. Effect of intraoperative goal-directed balanced crystalloid versus colloid administration on major postoperative morbidity: A randomized trial. *Anesthesiology*. 2019;130:728-44.
- [14] Joosten A, Delaporte A, Ickx B, Touhri K, Stany I, Barvais L et al. Crystalloid versus colloid for intraoperative goal-directed fluid therapy using a closed-loop system: A randomized, double-blinded, controlled trial in major abdominal surgery. *Anesthesiology*. 2018;128:55-66.
- [15] Joosten A, Delaporte A, Mortier J, Ickx B, Van Obbergh L, Vincent JL et al. Long-term impact of crystalloid versus colloid solutions on renal function and disability-free survival after major abdominal surgery. *Anesthesiology*. 2019;130:227-36.
- [16] Futier E, Biais M, Godet T, Bernard L, Rolhion C, Bourdier J et al. Fluid loading in abdominal surgery - saline versus hydroxyethyl starch (FLASH Trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16:582.
- [17] European Medicines Agency. Hydroxyethyl starch solutions: CMDh introduces new measures to protect patients. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/hydroxyethyl-starch-solutions-cmdh-introduces-new-measures-protect-patients\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/hydroxyethyl-starch-solutions-cmdh-introduces-new-measures-protect-patients_en.pdf). Accessed 1/5/19
- [18] SAFE Study Investigators, Finfer S, McEvoy S, Bellomo R, McArthur C, Myburgh J, Norton R. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2011;37(1):86-96.
- [19] Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1412-21.
- [20] Vincent JL, De Backer D, Wiedermann CJ. Fluid management in sepsis: The potential beneficial effects of albumin. *J Crit Care*. 2016;35:161-7.
- [21] Myburgh J, Cooper DJ, Finfer S, Bellomo R, Norton R, Bishop N et al. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2007;357:874-84.
- [22] Iguchi N, Kosaka J, Bertolini J, May CN, Lankadeva YR, Bellomo R. Differential effects of isotonic and hypotonic 4% albumin solution on intracranial pressure and renal perfusion and function. *Crit Care Resusc*. 2018;20:48-53.
- [23] Nadim MK, Durand F, Kellum JA, Levitsky J, O'Leary JG, Karvellas CJ et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *J Hepatol*. 2016;64:717-35.
- [24] Fernandez J, Claria J, Amoros A, Aguilar F, Castro M, Casulleras M et al. Effects of albumin treatment on systemic and portal hemodynamics and systemic inflammation in patients with decompensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019 (in press)
- [25] Santacruz CA, Pereira AJ, Celis A, Vincent JL. Which multicenter randomized controlled trials in critical care medicine have shown reduced mortality? A systematic review. *Crit Care Med*. 2019 (in press)