ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS
NECKER-ENFANTS MALADES

FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS DESCARTES

Remplissage vasculaire en réanimation pédiatrique: choix des solutés

Estelle VERGNAUD, Gilles ORLIAGUET

DAR. Hôpital Necker – Enfants Malades, Paris

PARIS DESCARTES

Déclaration de liens d'intérêt

Je déclare avoir les liens d'intérêts suivants :

- Cheetah Medical
- Pulsion
- Masimo

Choix des solutés : des controverses…..

1. Efficacité de l'expansion volémique
   - Colloïdes vs colloïdes
   - Cristalloïdes vs colloïdes
2. Effets indésirables des solutés
3. Albumine
4. Place des hydroxy-ethyl-amidons (HEA)
5. Solutions balancées
6. Néonatalogie

Efficacité : colloïdes vs colloïdes

7 études	Chirurgie	Age	HEA mL/kg	Résultats	n
Hausdorfer 1986	Chirurgie ; HEA 6%	2-16 ans	14	Efficacité NS vs Alb 5%	15
Boldt 1993	Chirurgie cardiaque HEA 6%/200 kD/0,5	1-30 mois	12	Efficacité NS vs Alb 20%	15
Brutocao 1996	Chirurgie cardiaque HEA 6%/200 kD/0,5	12-180 mois	10-30	Efficacité vs Alb 5% NS si < 20 mL/kg	20
Liet 2006	Réa néonat HEA 6%/200 kD/0.5	29±3 SA	10	Efficacité NS vs Alb et NaCl 9‰	7
Standl T 2008	Chirurgie pédiatrique Voluven	0-24 mois	~16	Efficacité NS vs Alb 5%	82
Mulavisala 2012	Cardiochir. Voluven	1-10 ans	<16	Efficacité NS vs Gelofusine	49
Van der Linden 2013	Cardiochir. Voluven	2-12 ans	~36	Efficacité NS vs Alb 5%	61

NS

OPEN ACCESS Freely available online PLoS CLINICAL TRIALS

Samuel Akech[1], Samson Gwer[1], Richard Idro[1], Greg Fegan[1,2], Alice C. Eziefula[1], Charles R. J. C. Newton[1,3], Michael Levin[4], Kathryn Maitland[1,4*]

September | 2006 | e21

Volume Expansion with Albumin Compared to Gelofusine in Children with Severe Malaria: Results of a Controlled Trial

80 patients graves atteints de paludisme grave (>80% en choc)
Gélofusine vs Albumine
NS entre les valeurs basales des 2 groupes

Outcome Type	Outcome	Sub-Category	Albumin	Gelofusine	*p*-Value
Primary	Resolution of shock over 8 h: number defined as in shock, *n/N* (%)	0 h	35/42 (83)	37/43 (86)	0.77
		1 h	12/41 (29)	7/37 (19)	0.29
		8 h	9/41 (20)	5/37 (14)	0.24
	Resolution of acidosis at 8 h: base deficit reduction, % (95% CI)	Patients with moderate acidosis	35 (12–59)	27 (6–48)	0.59
		Patients with severe acidosis	25 (10–40)	21 (9–33)	0.61
Secondary	In-hospital death, *n/N* (%)	By ITT	1 (2.3)	7 (16)	0.06
		PP	1/40 (2.5)	4/40 (10)	0.36
	Neurological sequelae, *n/N* (%)	By ITT	3/43 (7.0)	1/37 (2.7)	0.61
		PP	3/39 (7.7)	1/36 (2.8)	0.62
	Adverse events, *n/N* (%)	Pulmonary oedema	0	0	—
		Raised intracranial pressure	0	2/44 (5)	—
		Possible allergic reaction	0	1/44 (2.3)	—
Others: status at 8 h	Volume received as boluses, ml/kg (95% CI)	Patients with moderate acidosis	21(18–23)	21(19–24)	0.54
		Patients with severe acidosis	27(22–32)	28(23–34)	0.70
	Total volume	Patients with moderate acidosis	46 (41–51)	44 (40–47)	0.44
		Patients with severe acidosis	50 (44–57)	52 (46–58)	0.69

NS

NS

Colloid solutions for fluid resuscitation (Review)

Bunn F, Trivedi D

This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2012, Issue 11

THE COCHRANE COLLABORATION®

Conclusions des auteurs

- Mortalité :
  - Pas de colloïde supérieur à un autre
  - Mais IC95% larges n'excluant pas la possibilité de différence clinique entre colloïdes

7. Standl. *Euro J Anaesthesiol* 2008 chir ped

Efficacité : cristalloïdes vs colloïdes

- **Colloïdes**
  - Stabilisation hémodynamique plus rapide
  - Expansion volémique plus importante

Upadhay M, Indian Pediatr 2005

Wills BA, NEJM 2005

Ngo, Clin Infect Dis 2001

Paul, Pediatr Anaesth 2003

- **Cristalloïdes**
  - Volumes « nécessaires » supérieurs avec les cristalloïdes

Upadhay M, Indian Pediatr 2005

OPEN ACCESS Freely available online

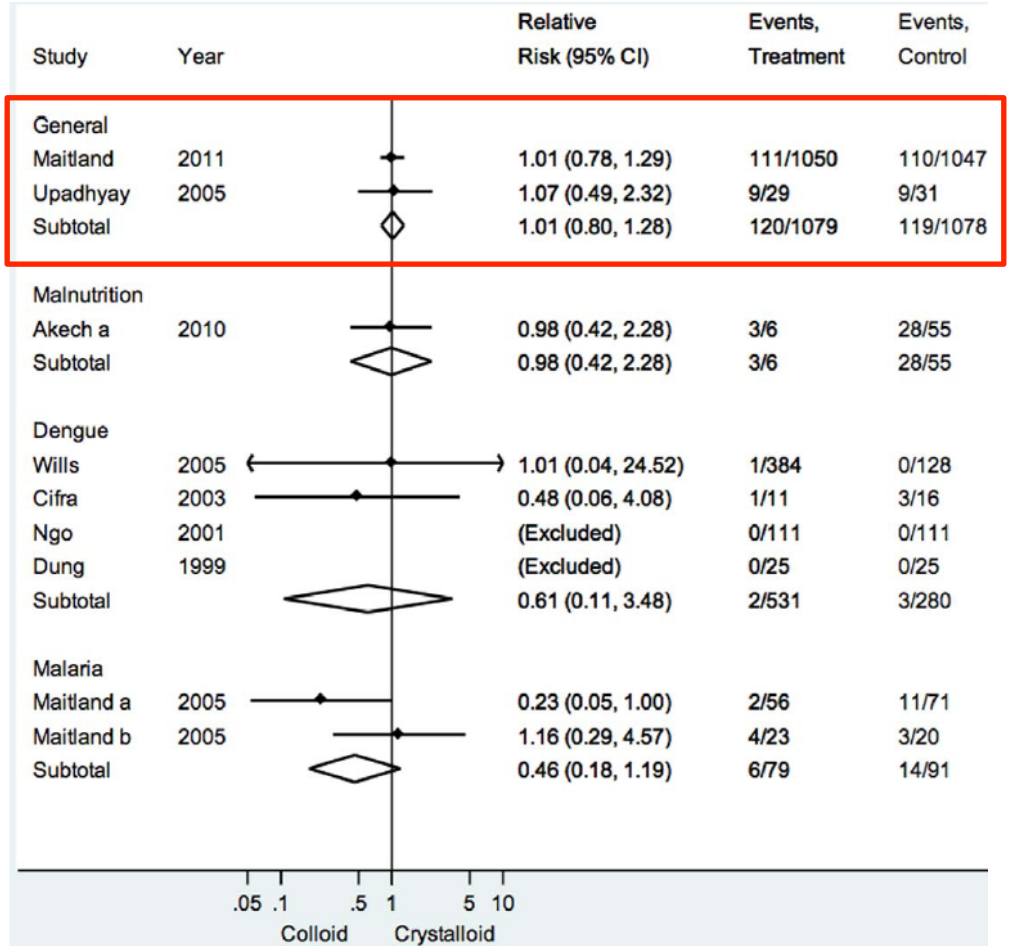
PLOS ONE

Mortality after Fluid Bolus in Children with Shock Due to Sepsis or Severe Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis

August 2012 | Volume 7 | Issue 8 | e43953

PLoS ONE 7(8): e43953.

Nathan Ford[1,2]*, Sally Hargreaves[3], Leslie Shanks[4]



Mortalité: comparaison colloïdes vs cristalloïdes

Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients

Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients (Review)

Perel P, Roberts IG

Perel P, Roberts I, Ker K

This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2013

THE COCHRANE COLLABORATION®

Conclusions des auteurs

- Aucune preuve de réduction du risque de mortalité avec les colloïdes vs cristalloïdes chez les patients traumatisés, brûlés ou postopératoires.

- Comme les colloïdes n'améliorent pas la survie et sont plus chers que les cristalloïdes, il est difficile de justifier leur utilisation en pratique clinique

5. Maitland. *Clin Inf Dis* 2005 — Sepsis; n = 159
6. Wills. *N Eng J Med* 2005 — Sepsis; n = 512
7. Maitland. *N Eng J Med 2011* — *Sepsis; n = 1063 x 2*

Anaphylaxie

- 5/6 réactions allergiques imputées aux colloïdes => gélatines

  Ngo, Clin Infect Dis 2001

- Pas de réaction allergique avec les HEA

  Paul, Paediatr Anaesth 2003

  Sümpelmann, Paediatr Anaesth 2012

- Colloïdes de synthèse
  - 7/80 cas (14%) en 12 ans
  - 5 réactions grade III
  - 0 réaction grade IV
  - Gélatine +++ et HEA

  Karila, Allergy 2005

- Risque allergique
  - colloïdes > cristalloïdes
  - Faible avec albumine et HEA, surtout avec gélatines

Effet des HEA sur l'hémostase

- Tous les solutés peuvent générer une coagulopathie de dilution

9 études	Chirurgie	Age	mL/kg	Résultats	n
Chong Sung 2006	Cardiochir. Voluven	6-120 mois	10	TCA, INR, saignement et transfusion: NS vs PFC	42
Haas 2007	Cardiochir. Alb 5% vs Gélofusine vs Voluven	< 15 kg	15	TP, TCA, plaquettes: NS Voluven: altération TEG	42
Khalif					44
Stanc					82
Hanar					119
Osthaus 2009	Restorvol vs Gelafundin	1-38 mois	10	NS sur saignement et TEG	50
Mulavisala 2012	Cardiochir. Voluven	1-10 ans	<16	TEG: NS vs Alb.	49
Van der Linden 2013	Cardiochir. Voluven vs Alb.	2-12 ans	~ 36	Hémostase: NS vs Alb	61
Lochbühler 2003	HEA 130/0,4/6% vs Alb 5%	< 24 mois		Coagulopathie: NS	82

- HEA
  - ✓Altération de l'hémostase 1aire in vitro sans majoration du saignement clinique ou de la transfusion sanguine

Effet rénaux des HEA chez l'enfant

5 études	Chirurgie	Age	mL/kg	Résultats	n
Liet 2006	Réa néonat HEA 6%/200 /0.5	29±3 SA	10	Diurèse et créatinine NS vs Alb.	13
Hanart 2009	Cardiochir. Voluven	3-35 kg	<50	Rein, foie échanges et gazeux: NS vs Alb.	11 9
Mulavisala 2012	Cardiochir. Voluven	1-10 ans	<16	Rein et foie: NS vs Alb.	49
Van der Linden 2013	Cardiochir. Voluven	2-12 ans	~ 36	Fonction tubulaire et glomérulaire: NS vs Alb	61
Akkucuk 2013	Chirurgie cardiaque. Voluven	2-16 ans	<25	Fonction tubulaire et glomérulaire: NS vs RL	24

Albumine humaine

- Etudes pédiatriques : Albumine vs HEA
  - Altérations minimes de l'hémostase sans retentissement clinique

    Hanart, Crit Care Med 2009
  - Pas d'effets rénaux

    Van der Linden, Anesthesiology 2013
- Pas de colloïde > à un autre => Alb non > colloïdes synthétiques

  Bunn, Cochrane database Syst Rev 2012
- Pas de preuve de la supériorité des colloïdes aux cristalloïdes

  Perel, Cochrane database Syst Rev 2012
- Coût, risque de transmission d'ATNC
- Pas d'argument privilégiant l'albumine / aux autres solutés

  Consensus SFAR/ANDEM 1996

Albumine – Recommandations AFFSAPS 2003

- **Indications pour le remplissage vasculaire**
  - Colloïdes artificiels contre-indiqués, posologie max, grossesse
  - Pertes protéiques massives: brûlé grave et Lyell
- **Indications en chirurgie hépatique**
  - Insuffisance hépatique aiguë postop. après résection > 70%
  - Chirurgie du cirrhotique
  - Péri-opératoire de transplantation hépatique, système MARS
- **Autres indications**
  - Syndrome œdémateux majeur + hypoalbuminémie profonde
  - Cirrhose adulte et enfant
    - Ascite volumineuse réfractaire avec paracentèses itératives
    - Infection spontanée d' ascite
  - Prévention de l' ictère nucléaire
  - Hypoalbuminémie profonde et symptomatique du NN + NRS

Place des HEA en réanimation pédiatrique

SEPSIS SEVERE	
Brunkhorst 2008 Ringer lactate vs HEA 200/0.5 Médiane doses cumulées : 70.4 ml/kg [33.4 – 144.2]	Avec HEA : • ↑ IR aiguë, EER, mortalité J90 • ↑ EER liée à l' ↑ doses cumulées HEA •HEA ≤ 22 ml/kg : ↑ survie / HEA > 22 ml/kg
Perner 2012 Ringer acétate vs HEA 130/0.42 Médiane doses cumulées : 44 ml/kg [24 – 75]	Avec HEA : • ↑ EER, mortalité J90
Myburg 2012 NaCl 0.9% vs HEA 130/0.46 Sur 4 j : 526 ± 425 ml	Avec HEA : • ↑ EER sans ↑IR aiguë •Mortalité : NS
Zarychanski 2013 HEA vs (gélatines, cristalloïdes, albumine) Métaanalyse	Avec HEA : • ↑ : mortalité, EER, IR aiguë, transfusion CG
Mutter 2013	Avec HEA :

Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 32 (2013) 535–538





SFAR
Société Française d'Anesthésie et de Réanimation



Éditorial

Hydroxyéthylamidons et rein : savoir raison garder

Hydroxyethylstarches and renal failure: To keep the reason is a necessity

G. Godet[a*], C. Girard[b], B. Guidet[c], C. Ichai[d], J.-J. Lehot[e], M. Leone[f], C. Martin[f], L. Muller[g], G. Orliaguet[h], J.-F. Payen[i], F. Sztark[j]

En l'état actuel, il n'existe pas de preuves intangibles des effets secondaires rénaux des HEA de dernière génération. Les publications qui ont rapporté une IR imputable aux HEA sont caractérisées par une administration prolongée des HEA (jusqu'à 21 jours), et/ou à des posologies supérieures à celles préconisées, une administration d'HEA de PM élevé (200 kDa) et/ou à concentration élevée (> 6 %), à TSM important (0,5), avec des apports hydrosodés peut-être insuffisants.

SEPSIS SEVERE	
Guidet 2012, étude Crystmas HEA 130/0.42 vs NaCl 0.9% J1 : 50 ml/kg/j J2 – J4 : 25 ml/kg/j	•Créatininémie : NS
Annane 2013, étude Cristal Choc hypovolémique, sepsis HEA vs (NaCl 0.9%, Ringer lactate)	•Mortalité J90 : > avec cristalloïdes •Mortalité J28, EER : NS
CHIRURGIE	
Martin 2013, Métaanalyse HEA 130/0.4 vs (HEA 200, Ringer, gélatines, NaCl 0,9%, Alb)	•Créatininémie : NS
Van der Linden 2013 HEA 130/0.4 vs (autres HEA, gélatines, cristalloïdes)	•Créatininémie, EER, CG, saignement, mortalité : NS
Gillies 2014 HEA 6% (tout PM et TS) vs autres solutés	•Mortalité, IR aiguë : NS

Effet rénaux des HEA chez l'enfant

5 études	Chirurgie	Age	mL/kg	Résultats	n
Liet 2006	Réa néonat HEA 6%/200 /0.5	29±3 SA	10	Diurèse et créatinine NS vs Alb.	13
Hanart 2009	Cardiochir. Voluven	3-35 kg	<50	Rein, foie échanges et gazeux: NS vs Alb.	11 9
Mulavisala 2012	Cardiochir. Voluven	1-10 ans	<16	Rein et foie: NS vs Alb.	49
Van der Linden 2013	Cardiochir. Voluven	2-12 ans	~ 36	Fonction tubulaire et glomérulaire: NS vs Alb	61
Akkucuk 2013	Chirurgie cardiaque. Voluven	2-16 ans	<25	Fonction tubulaire et glomérulaire: NS vs RL	24

Efficacité et sécurité des HEA chez l'enfant

- Efficacité :
  - plus rapide que les cristalloïdes
  - comparable à l'Albumine, PFC, et gélatine
- Pas d'altération rénale constatée chez l'enfant
- Altération de l'hémostase 1^{aire} in vitro sans majoration du saignement clinique ou de la transfusion sanguine
- Peu de réactions anaphylactoïdes
- Mais: petits collectifs et posologies le plus souvent limitées

INFORMATIONS SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Date 12 novembre 2013

Madame, Monsieur,

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

Résumé des nouvelles recommandations

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

Solutions balancées

- Prévention acidose hyperchlorémique

  Sümpelmann, Paediatr Anesth 2010 et 2012

  Disma, Paediatr Anesth 2014

- Acidose hyperchlorémique
  - Liée aux solutions non balancées (NaCl 0.9%, colloïdes dilués dans NaCl 0.9%)
  - Effets néfastes sur : rein, coagulation, fonctions digestives dans les travaux expérimentaux
  - Pourrait ↑ : mortalité, durée hospitalisation, IR dans sepsis et postopératoire

  Noritomi, Crit Care Med 2009

  McCluskey, Anesth Analg 2013

- Effets bénéfiques et sécurité à démontrer en pédiatrie

Albumine en réanimation néonatale

Eur J Pediatr (1998) 157: 699–702
© Springer-Verlag 1998

REVIEW

A. Greenough

Use and misuse of albumin infusions in neonatal care

"The neonatologist would be well advised, when reaching for an albumin infusion, to reflect that there may be a safer, certainly cheaper and equally effective alternative"

Albumine en réanimation néonatale

- Remplacement de l'albumine par NaCL 9‰ ou colloïdes de synthèse

➔ Pas de risque de transmission infectieuse

➔ Efficacité comparable

Wong. Arch Dis Child 1997
So. Arch Dis Child 1997
Robertson. Eur J Pediatr 1997
Greenough.Eur J Pediatr 1998
Liet. Acta Paediatrica 2006

- Pas d' effet rénal des HEA chez des nouveaux-nés de 30 SA

Liet, Pediatr Crit Care 2003

- International Guidelines for Neonatal Resuscitation

NaCl 0.9% : soluté de 1ère intention

Kattwinkel, Circulation 2010

Intensive Care Med (2006) 32:995–1003
DOI 10.1007/s00134-006-0188-4

SPECIAL ARTICLE

Nicole Boluyt
Casper W. Bollen
Albert P. Bos
Joke H. Kok
Martin Offringa

Fluid resuscitation in neonatal and pediatric hypovolemic shock: a Dutch Pediatric Society evidence-based clinical practice guideline

L'albumine n'est plus le gold standard en néonatalogie

1. In neonates and children with hypovolemia the first-choice fluid for initial resuscitation is isotonic saline (Grade A)*
2. When large amounts of fluids are required (e.g. sepsis), it is possible to use a synthetic colloid because of its longer duration in the circulation (Grade C)
3. The initial fluid volume should be 10–20 ml/kg and repeated doses should be based on individual clinical response (Grade C)

* In adults there is grade A evidence. For reasons described in this paper this evidence is thought to be applicable to neonates and children.

Choix du soluté de remplissage

- Association cristalloïdes -colloïdes
  - ✓ Débuter par un cristalloïde isotonique (10-20 mL/kg)
  - ✓ Colloïde : si échec cristalloïdes, d 'emblée si collapsus
- Colloïdes de synthèse contre-indiqués ⇔ Albumine
- Intérêt des solutions balancées chez l'enfant ?
- HEA
  - ✓ Préférer ceux de bas poids moléculaire (≤ 130 kD)
  - ✓ Respecter les posologies maximales
    - J1 : 33 ml/kg/j et J2, J3 : 20 ml/kg/j
  - ✓ Éviter administration prolongée
  - ✓ Recommandations ANSM =

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Point d'Information

Saint-Denis, le 28/06/2013

Médicaments contenant de l'hydroxyéthylamidon : Point d'étape sur la réévaluation du bénéfice/risque

Lors de sa session de juin 2013, le Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC)[1] a considéré que le risque de survenue d'effets indésirables liés à l'utilisation des hydroxyéthylamidons (HEA) indiqués dans l'hypovolémie est supérieur à celui des autres solutés de remplissage, notamment à celui des cristalloïdes. Dans l'immédiat et en l'attente de la décision européenne finale, l'ANSM recommande aux prescripteurs de prendre en compte cette information dans leur pratique.

Recommandations de l'ANSM dans l'attente des résultats de la réévaluation européenne

Les prochaines étapes de cette réévaluation seront définies la semaine prochaine en concertation avec l'EMA et les autres agences sanitaires européennes. Dans l'intervalle, l'ANSM recommande aux professionnels de santé de prendre en compte dès à présent les risques liés à l'utilisation des solutés contenant des HEA et d'éviter leur prescription dans les situations suivantes :

- hospitalisation en unité de soins intensifs, en particulier en cas de choc septique,
- insuffisance rénale,
- insuffisance hépatique sévère.