

# **PLACE ACTUELLE DES HYDROXYETHYLAMIDONS DANS LA PÉRIODE ANESTHÉSIQUE**

D.PERRET, S.MOLLIEUX, C.AUBOYER.

D.A.R. Hopital nord 42055 St.-Etienne cedex

Depuis la mise sur le marché en France (1991) des **hydroxyéthylamidons de bas poids moléculaire** (HEA de BPM), ces solutions colloïdales occupent une place croissante dans la stratégie de traitement des hypovolémies au bloc opératoire comme en réanimation. Ces colloïdes synthétiques ont initialement été commercialisés au USA en 1966 sous forme d'hydroxyéthylamidons de haut poids moléculaire (HEA de HPM) : PMp = 450.000 Da, mais leur utilisation intensive a dévoilé de nombreux effets secondaires : altération de la coagulation, accumulation dans le système réticulo-endothélial, accidents allergiques. A partir de 1985, la prise en compte des risques associés à la transfusion sanguine a fait rechercher un substitut de remplissage efficace, sans risque viral, pour la compensation des pertes sanguines périopératoires. L'Albumine Humaine a occupé cette place transitoirement de par ses propriétés d'expansion volémique, sa très grande innocuité, mais un coût élevé. Les solutions d'HEA de BPM se sont rapidement imposées face aux autres substituts colloïdaux, puis à l'albumine et concurrencent même les cristalloïdes. Nous essaierons de répondre à trois questions pour justifier ce choix actuel :

- Quels sont les «plus» pharmacologiques des HEA de BPM ?
- Ont-ils fait la preuve de leur efficacité ou supériorité clinique ?
- Ont-ils fait la preuve de leur innocuité ?

## **1/ QUELS SONT LES «PLUS» PHARMACOLOGIQUES DES HEA de BPM :**

Les HEA BPM sont obtenus après modification d'un polymère de glucose naturel extrait du maïs : **l'amylopectine**. Cette molécule est rapidement hydrolysée in vivo par les alpha-amylases plasmatiques, l'hydroxyéthylation du glucose ralentit cette hydrolyse. Comme tous les substituts colloïdaux, les solutions d'HEA sont des solutions polydispersées constituées de molécules de poids très variable alors que l'Albumine Humaine est une solution de protéines de poids moléculaire constant : 66 000 Da. Deux paramètres permettent de déterminer les propriétés d'expansion volémique des HEA BPM :

- Leur taux de substitution molaire : rapport molaire des molécules de glucose et des radicaux hydroxyéthyl. Il varie entre 0,45 à 0,62 pour les HEA BPM et détermine l'excrétion urinaire durant les 24 premières heures, donc la demi-vie plasmatique ; les solutions à faible ratio (0,45) auront l'élimination la plus rapide. (1)
- Leur poids moyen moléculaire en nombre (PMn) : ce paramètre reflète le nombre de molécules «moyennes» dans la solution qui génèrent la pression colloïdo-osmotique. Ces moyennes molécules ont une élimination urinaire lente, de 6 à 48H selon le taux de substitution molaire et leur nombre est maintenu par l'hydrolyse

partielle des grosses molécules ce qui rendrait compte de l'effet pharmacodynamique prolongé des HEA de BPM. Ces solutions sont iso ou hyperoncotiques. La pression oncotique plasmatique moyenne est de 25 à 30 mmHg, générée essentiellement (75%) par l'Albumine. Une étude Scandinave (26) mesure une pression oncotique de 80 mm Hg pour le LOMOL\*, 34 mm Hg pour l'HESTERIL\*, contre 13 et 190 mm Hg pour les solutions d'Albumine à 4% et 20 %. On pourra donc attendre des HEA de BPM :

- Un pouvoir d'expansion volémique égal ou supérieur au volume perfusé
- Un effet prolongé par maintien de la pression oncotique sur 8 à 24 H

HEA BPM disponibles en France :

- L'ELOHES\* : PMp : 200 000 ; PMn : 60 000 ; TX de Sub. Mol. : 0,62 ; concentration 6% 1/2 vie d'élimination moyenne : 7 heures
- Le LOMOL\* : PMp : 250 000 ; PMn : 60 000 ; TX de Sub. Mol. : 0,45 ; concentration : 10% ; 1/2 vie d'élimination moyenne : 3 heures
- L'HESTERIL\* : PMp : 240 000 ; PMn : 65 000 ; TX de Sub. Mol. : 0,50 ; concentration 6% ; 1/2 vie d'élimination moyenne : 4 heures

## 2/ ONT-ILS FAIT LA PREUVE DE LEUR EFFICACITÉ OU SUPÉRIORITÉ CLINIQUE ?

L'expansion volémique réalisée par une solution colloïdale et sa durée sont appréciées par les variations de volume sanguin total et l'évolution de la pression oncotique pour un volume perfusé donné. L'hémodilution normovolémique intentionnelle (HDN) préopératoire représente une situation intéressante pour comparer deux solutions d'expansor volémique : en effet, les conditions de normovolémie initiale des patients, l'albuminémie basse, la vitesse d'injection des produits seront similaires dans chaque groupe. Baron mesure un même volume sanguin total 30 minutes après hémodilution avec ELOHES\* et Albumine 4% . La pression oncotique est maintenue de la même façon par une solution d'HEA de BPM ou d'Albumine durant les 24 premières heures suivant la perfusion (9, 17, 21, 22) mais il existe une baisse marquée de la concentration protidique et de l'hématocrite à la troisième heure dans le groupe HEA de BPM témoignant d'un plus fort pouvoir d'expansion volémique et d'une hémodilution supérieure. Après perfusion de 500 ml d'ELOHES\* dans des conditions de normovolémie, l'expansion volémique réalisée est de 700 ml à la troisième heure, l'effet est stable pendant 6 heures, suivie d'une lente décroissance sur 24H (1).

Lorsque on évalue les paramètres macrocirculatoires (PAM, PVC, PAPO, IC, TaO<sub>2</sub>), LOMOL\* et l'Albumine 5% réalisent la même amélioration hémodynamique en chirurgie cardiaque, chez les brûlés et lors de chocs septiques (17, 21, 28) . la TaO<sub>2</sub> n'apparaît pas diminuée par l'hémodilution qui abaisse l'hématocrite, mais augmente significativement l'IC. Au delà d'une heure par contre, les PVC et PAPO sont supérieures pour l'HEA BPM, témoignant d'une expansion volémique supérieure à celle de l'Albumine 5%. Lors d'une hémodilution préopératoire en chirurgie aortique et orthopédique (2, 22) la même stabilité hémodynamique est obtenue avec un moindre volume d'ELOHES\* que d'albumine 4%.

Le pouvoir d'expansion volémique de cette classe de produit apparait donc équivalent à celui de l'albumine humaine isooncotique immédiatement après la perfusion, mais l'expansion est supérieure avec un HEA de BPM vers la troisième heure, la durée d'action des deux solutions semble similaire.

Lorsque les HEA de BPM sont comparés à une solution de cristalloïdes lors du choc hémorragique ou en chirurgie cardiaque (5, 11, 23) l'efficacité de l'expansion volémique s'avère naturellement supérieure et plus prolongée avec les HEA de BPM. Cependant lorsque on étudie l'effet du maintien de la pression oncotique dans le but de limiter l'eau extravasculaire pulmonaire, le bénéfice paraît négligeable entre cristalloïde et colloïde (6, 7, 27). Le contrôle strict de la pression hydrostatique ou PAPO semble le seul élément déterminant.

Les solutions d'HEA de BPM ont été comparées aux cristalloïdes avant anesthésie rachidienne en chirurgie orthopédique, générale ou obstétricale (14, 18, 13, 19) : la preuve d'une prévention supérieure des épisodes d'hypotension avec les HEA de BPM n'est pas encore apportée.

### **3/ QUELLES PREUVES A-T-ON DE LEUR INNOCUITÉ ?**

#### ***- Effets sur l'hémostase ?***

Les effets secondaires les plus documentés portent sur l'altération de l'hémostase. Avec les HEA de HPM sont apparus des syndromes «Von Willebrand like» avec diminution de tous les constituants du facteur VIII et activation partielle de la fibrinolyse. Ces altérations ne sont pas expliquées par l'hémodilution et ont pu être associées à des syndromes hémorragiques accidentels voire à une majoration des pertes sanguines postopératoires (4, 24, 25). Cet effet propre des HEA de HPM semble similaire à celui des DEXTRANS. Chez des volontaires sains, lors de plasmaphèreses ou lors d'hémodilution préopératoire (12, 22, 25) les HEA de BPM n'entraînent pas plus d'effet sur les protéines de la coagulation et le saignement périopératoire qu'une hémodilution équivalente à l'albumine. En chirurgie cardiaque, l'utilisation des HEA de BPM dans les solutions de «priming» ou dans le remplissage postopératoire paraît aussi fiable que l'albumine, sans majorer le saignement ni altérer spécifiquement l'hémostase (4, 5, 17). La posologie limite autorisée actuellement est de 33 ml/Kg.

#### ***- Effets sur la fonction rénale ?***

A notre connaissance il n'a jamais été rapporté d'insuffisance rénale aiguë après utilisation des HEA, seul les DEXTRANS ont une toxicité bien démontrée. Des cas de néphrose osmotique sur biopsie rénale ont été rapportés avec les HEA de HPM et de BPM (16), en fait ces lésions se rencontrent avec toutes les solutions colloïdales et ne semblent pas s'accompagner d'altération de la fonction rénale.

L'usage des HEA dans la réanimation des donneurs d'organes ne doit donc pas être prohibée, même en vue d'un prélèvement de rein (8).

#### ***-Risque allergique ?***

Peu de cas de réactions allergiques sévères ont été rapportés avec les HEA de HPM (3, 20). Le recul est encore plus faible avec les HEA de BPM, mais l'enquête prospective conduite en France par Laxenaire (15) confirme une incidence minimum pour les HEA de BPM : 0,058%, suivi dans l'ordre d'un risque croissant par les solutions d'Albumine : 0,099%, les DEXTRANS : 0,273% et les gélamines fluides modifiées (GFM) : 0,345%.

## CONCLUSION :

- Les HEA de BPM sont donc des solutions colloïdales synthétiques les plus proches de l'albumine humaine et les plus sûres actuellement.
- Leurs propriétés en font les colloïdes de référence pour la réalisation de l'HDN préopératoire.
- En tant que solutions d'expansion volémique leur usage se justifie au bloc opératoire dans toutes les situations d'hypovolémie sévères nécessitant le rétablissement rapide de la volémie ; dans le choc hémorragique, ils seront associés aux cristalloïdes avant de recourir aux produits sanguins labiles.
- Dans toutes les situations où la gravité est moindre les cristalloïdes gardent leur place en première intention, mais la compensation des pertes sanguines périopératoires bénéficie de produits à longue durée d'action comme les HEA de BPM jusqu'au posologies limites de 33 ml/kg, permettant de maintenir au mieux la normovolémie pendant les 24 premières heures.
- Leur usage dans la prophylaxie des hypovolémies relatives induites par les anesthésies rachidiennes reste à évaluer puisque leur supériorité sur les cristalloïdes n'est pas clairement démontrée.
- Leur usage en obstétrique reste proscrit, la nécessité de recourir à un colloïde fera choisir l'Albumine Humaine .
- L'utilisation chez l'enfant est en cours d'évaluation en chirurgie cardiaque.

La place des nouvelles solutions d'HEA de BPM de plus courte durée d'action (HESTERIL\*) reste à évaluer alors qu'un des intérêts thérapeutiques majeur des premiers HEA (ELOHES\*, LOMOL\*) réside dans la durée de leur pouvoir d'expansion volémique.

## REFERENCES

- 1 **BARON J.F.**  
PHARMACOLOGIE DES HYDROXYETHYLAMIDONS DE BAS POIDS MOLECULAIRE  
Ann Fr Anesth Réanim - 1992, 11 : 509-515
- 2 **BARON J.F., DE KEGEL D., PROST A.C., MUNDLER O., ARTHAUD M., BASSET G., MAISTRE G., MASSON F., CARAYON A., LANDAULT C., BARRE E., VIARS P.**  
LOW MOLECULAR WEIGHT HYDROXYETHYL STARCH 6 % COMPARED TO ALBUMIN 4 % DURING INTENTIONAL HEMODILUTION  
Intensive Care Med - 1997, 17 : 141-148
- 3 **BOILEAU S., CHARPENTIER C., LAXENAIRE M.C.**  
EFFET SECONDAIRES DES COLLOIDES : REACTIONS IMMUNOALLERGIQUES  
Expansion Volémique Plasmatique - 1993, 165-179
- 4 **BOLDT J., KNOTHE C., ZICKMANN B., ANDRES P., DAPPER F., HEMPELMANN G.**  
INFLUENCE OF DIFFERENT INTRAVASCULAR VOLUME THERAPIES ON PLATELET FUNCTION IN PATIENTS UNDERGOING CARDIOPULMONARY BYPASS  
Anesth Analg - 1993, 76 : 1185-1190
- 5 **BOLDT J., ZICKMANN B., BALLESTEROS B.M., STERTMANN F., HEMPELMANN G.**  
INFLUENCE OF FIVE DIFFERENT PRIMING SOLUTIONS ON PLATELET FUNCTION IN PATIENTS UNDERGOING CARDIAC SURGERY  
Anesth Analg - 1992, 74 : 219-225
- 6 **BOLDT J., BORMANN B.V., KLING D., SCHELD H., HEMPELMANN G.**  
INFLUENCE OF ACUTE NOMOVOLEMIC HEMODILUTION ON EXTRAVASCULAR LUNG WATER IN CARDIAC SURGERY  
Critical Care Medecine - 1988, 16 : 336-339
- 7 **CHOIX DES PRODUITS DE REMPLISSAGE VASCULAIRE POUR LE TRAITEMENT DES HYPOVOLEMIES DE L'ADULTE. IVe CONFERENCE DE CONSENSUS.**  
Soins Int. Med. Urg.- 1989, 5 : 295-304
- 8 **CORONEL B., LAURENT V., MERCATELLO A., BRET M., COLON S., COLPART J.J., MOSKOVTCHEK J.F.**  
L'HYDROXYETHYLAMIDON PEUT-IL ETRE UTILISE LORS DE LA REANIMATION DES SUJETS EN ETAT DE MORT CEREBRALE POUR DON D'ORGANE ?  
Ann Fr Anesth Réanim - 1994, 13 : 10-16
- 9 **DEWACHTER P., LAXENAIRE M.C., DONNER M., KURTZ M., STOLTZ J.F.**  
EFFETS RHEOLOGIQUES IN VIVO DES SUBSTITUTS PLASMATIQUES  
Ann Fr. Anesth. Réanim. - 1992, 11 : 516-525
- 10 **GUIDET B., MAURY E., OFFENSTADT G.**  
ELEMENTS DU CHOIX D'UN PRODUIT DE REMPLISSAGE VASCULAIRE EN REANIMATION  
Réan.Urg.- 1995, 4, 3 : 305 - 312
- 11 **HANKELN K., RADEL C., BEEZ M., LANIEWSKI P., BOHMERT F.**  
COMPARISON OF HYDROXYLETHYL STARCH AND LACTATED RINGER'S SOLUTION ON EMODYNAMICS AND OXYGEN TRANSPORT OF CRITICALLY ILL PATIENTS IN RESPECTIVE CROSSOVER STUDIES  
Critical Care Medicine - 1989, 17, 2 : 133-135
- 12 **KAPIOTIS S., QUEHENBERGER P., EICHLER H.G., SCHWARZINGER I., PARTAN C., CHNEIDER B., LECHNER K., SPEISER W.**  
EFFECT OF HYDROXYETHYL STARCH ON THE ACTIVITY OF BLOOD COAGULATION AND FIBRINOLYSE IN HELTHY VOLUNTEERS : COMPARISON WITH ALBUMIN  
Critical Care Medicine - 1994, 22, 4 : 606-612
- 13 **KARINEN J., RÄSÄNEN J., PAAVILAINEN T., ALAHUHTA S., JOUPPILA R., JOUPPILA P.**  
UTEROPLACENTAL AND FETAL HAEMODINAMICS AND CARDIAC FUNCTION OF THE FETUS AND NEWBORN AFTER CRYSTALLOID AND COLLOID PRELOADING FOR EXTRADURAL CAESAREAN SECTION ANESTHESIA  
British Journal of Anesthesia - 1994, 73 : 751-757
- 14 **KOSKI E., TUPPURAINEN T., MATTILA M., GORDIN A., SALO H.**  
HYDROXYETHYL STARCHES, DEXTRAN AND BALANCED SALT SOLUTION IN CORRECTION OF HYPOTENSION DURING EPIDURAL ANAESTHESIA  
Acta Anaesthesiol Scand - 1984, 28 : 595-599
- 15 **LAXENAIRE M.C., CHAPENTIER C., FELDMAN L.**  
REACTIONS ANAPHYLACTOÏDES AUX SUBSTITUTS COLLOÏDAUX DU PLASMA : INCIDENCE, FACTEURS DE RISQUE, MECANISMES.  
Ann. Fr. Anesth. Réanim.- 1994, 13 : 301-310
- 16 **LEGENDRE C.H., THERVET E., PAGE B., PERCHERON A., NOEL L.H., KREIS H.**  
HYDROXYETHYL STARCH AND OSMOTIC-NEPHROSIS-LIKE LESIONS IN KIDNEY TRANSPLANTATION.  
Lancet - 1993, 342 : 248-249
- 17 **LONDON M.J., FRANKS M., VERRIER E.D., MERRICK S.H., LEVIN J., MANGANO D.T.**  
THE SAFETY AND EFFICAY OF TEN PERCENT PENTASTARCH AS A CARDIOPULMONARY BYPASS PRIMING SOLUTION  
J. of Thoracic and Cardiovasc. Surgery - 1992, 104, 2 : 284-296.

## Textes des Communications

- 18 **MOTSCH J., GEIGER K.**  
THE EFFECT OF 6 % (40/0,5) HYDROXYETHYL STARCH AND RINGER'S LACTATE ON BLOOD COAGULATION, LABORATORY PARAMETERS AND CIRCULATION DURING PERIDURAL, ANAESTHESIE  
Reg Anaesth. - 1991, 34, 1 : 9-16.
- 19 **MURRAY A.M., MORGAN M., WHITWAM J.G.**  
CRYSTALLOID VERSUS COLLOID FOR CIRCULARORY PRELOAD FOR EPIDURAL CAESAREAN SECTION.  
Anaesthesia, - 1989, 44, 6 : 463-466.
- 20 **PORTER S.S., GOLDBERG R.J.**  
INTRAOPERATIVE ALLERGIC REACTIONS TO HYDROXYETHYL STARCH : A REPORT OF TWO CASES.  
Can Anaesth. Soc. J - 1986, 33, 3 : 394-398
- 21 **RACKOW E.C., MECHER C., ASTIZ M.E., GRIFFEL M., FALK J.L., WEILM H.**  
EFFECTS OF PENTA STARCH AND ALBUMIN INFUSION ON CARDIORESPIRATORY FUNCTION AND COAGULATION IN PATIENTS WITH SEVERE SEPSIS AND SYSTEMIC HYPOPERFUSION.  
Critical Care Medicine - 1989, 17,5 : 394-398
- 22 **ROSENCHER N., VASSILIEF N., GUIGONIS V., TOULON P., CONSEILLER C.**  
COMPARAISON DES EFFETS DE L'ELOHES\* ET DE L'ALBUMINE SUR L'HEMOSTASE EN CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE.  
Ann. Fr. Anesth. Réanim. - 1992, 11 : 526-530
- 23 **SADE R.M., STROUD M.R., CRAWFORD F.A., KRATZ J.M., DEARING J.P., BARTLES D.M.**  
A PROSPECTIVE RANDOMIZED STUDY OF HYDROXYETHYL STARCH, ALBUMIN, AND LACTATED RINGER'S SOLUTION AS PRIMING FLUID FOR CARDIOPULMONARY BYPASS.  
J Thorac Cardiovasc Surg - 1985, 89 : 713-722
- 24 **SANFELIPPO M.J., SUBERVIOLA P.D., GEIMER N.F.**  
DEVELOPMENT OF A VON WILLEBRAND-LIKE SYNDROME AFTER PROLONGED USE OF HYDROXYETHYL STARCH  
A.J.C.P. - 1987, 88, 5 : 653-655
- 25 **STRAUSS R.G., STANFIELD C., HENRIKSEN R.A., VILLHAUER P.J.**  
PENTASTARCH MAY CAUSE FEWER EFFECTS ON COAGULATION THAN HETASTARCH  
Transfusion - 1988, 28 : 257-260
- 26 **TONNESSEN T., TOLLOSFRUD S., KONGSGAARD U.E., NODDELAND H.**  
COLLOID OSMOTIC PRESSURE OF PLASMA REPLACEMENT FLUIDS.  
Acta Anaesthesiol Scand - 1993, 37 : 424-426
- 27 **VELANOVITCH V.**  
CRYSTALLOID VERSUS COLLOID FLUID RESUSCITATION : A META-ANALYS OF MORTALITY.  
Surgery - 1989, 105, 1 : 65-71
- 28 **WAXMAN K., HOLNESS R., TOMINAGA G., CHELA P., GRIMES J.**  
HEMODYNAMIC AND OXYGEN TRANSPORT EFFECTS OF PENTASTARCH IN BURN RESUSCITATION  
Anne Surg.- 1989, 209, 3 : 341-345