

Substitution hydrique et volumique en médecine intensive

Update sur l'état actuel de l'erreur

Reto Stocker

Institut für Anästhesie und Intensivmedizin, Klinik Hirslanden, Zürich

Introduction, bases théoriques

La thérapie liquidienne est sans aucun doute l'une des plus fréquentes interventions chez les patients hospitalisés, et notamment les grands malades/traumatisés. Sa nécessité fondamentale et points critiques dans l'urgence sont incontestés. Tout le monde est également d'accord qu'une surcharge volumique doit être évitée, en raison de ses répercussions délétères sur la glyco-calix endothéliale (qui favorise un «capillary leak»), de la manifestation (plus marquée) d'un œdème avec dysfonctions organiques subséquentes, sans oublier la perturbation de la fonction cardiaque, rendant parfois indispensable une surveillance hémodynamique poussée (clinique, mesure invasive de la tension artérielle, y c. de la variation pulsations-pression-débit cardiaque, saturation mixte-veineuse, monitoring hémodynamique volumétrique, cathétérisme artériel pulmonaire, échocardiographie transthoracique/-œsophagienne). Les discussions sont cependant très animées en ce qui concerne les solutions à utiliser pour la thérapie volumique/substitution liquidienne. En principe, les liquides ou substitutions volumiques se classent dans 2 grands groupes, à savoir les cristalloïdes (solutions électrolytiques) et les colloïdes naturels (albumine) ou synthétiques (gélamines, hydroxyéthylamidon [HEA], dextrans). Cette distinction se base sur la composition physicochimique de la solution, surtout des particules qu'elle contient (électrolytes, glucose, anions organiques tels qu'acétate, malate ou lactate dans les cristalloïdes, et particules de haut poids moléculaire, à effet oncotique dans les colloïdes).

Solutions cristalloïdes

Le terme général solutions électrolytiques, ou cristalloïdes, englobe toutes sortes de solutions qui se définissent toutes par des particules moléculaires (ions surtout) en solution dans l'eau, qui peuvent diffuser plus ou moins librement à travers les parois vasculaires en suivant les gradients de pression et de concentration, à l'exception de la barrière hémato-encéphalique. Du fait de leur faible pression oncotique, elles ne restent que très peu de temps dans le système circulatoire avant de diffuser dans l'espace extracellulaire, raison pour laquelle elles ne sont indiquées que de manière très limitée pour équilibrer d'importantes déperditions volumiques, par ex. dans le choc par hypovolémie. Avec cette rapide diffusion, l'administration d'importants volumes présente le risque d'œdème périphérique, cé-

rébral et pulmonaire. Les cristalloïdes se différencient par le type et la concentration des particules, et le fait qu'elles soient métabolisables (par ex. glucose, lactate, malate). Les solutions de NaCl et équilibrées (solutions de Ringer) ont actuellement une très grande importance.

NaCl 0,9%

Pour des raisons spécifiquement non fondées, les solutions de NaCl 0,9%, faussement dénommées «solutions saline physiologique» ou «normal saline» dans la littérature anglo-saxonne, sont toujours très appréciées en de nombreux endroits, malgré que leur composition n'ait vraiment rien à voir avec la physiologie, mais repose sur un mauvais calcul de la concentration de sel (comparaison du point de congélation de différentes solutions) en 1888 (la vraie concentration est de 0,6%) [1]. Le NaCl 0,9% est donc légèrement hypertonique (osmolalité 309 mosm/l), et ne contient que des ions sodium et chlore, à une concentration nettement plus élevée que dans le plasma. C'est surtout la concentration du chlore (154 au lieu de 109 mmol/l dans le sérum) qui a attiré l'attention ces dernières années. La faible différence «strong ion» des solutions de NaCl peut provoquer une acidose iatrogène par dilution, hyperchlorémique. La clinique a en outre pu démontrer qu'une ascension de la concentration de chlore, mais pas celle de sodium, dans l'espace extracellulaire, après perfusion de seulement 2 L de NaCl, provoque une vasoconstriction spécifiquement rénale avec baisse de la perfusion sanguine, surtout corticale, une diminution de la filtration glomérulaire (GFR) et du même fait de la diurèse [2]. Une ascension de la concentration sérique de chlore, par ex. à 115 mmol/l, telle qu'obtenue par ex. après perfusion d'env. 5 L de NaCl 0,9%, fait augmenter la résistance vasculaire rénale de 35% et baisser la GFR de 20%. Elle provoque en plus une baisse de la tension artérielle, par diminution aiguë et chronique de l'activité de la rénine plasmatique. D'autres effets d'un apport important de chlore sont ses répercussions sur le système immunitaire.

Dans leur étude de 2012, Nor'azim, et al. ont montré que ce n'étaient pas que des considérations théoriques [3]: ils ont examiné une administration libérale de NaCl contre une restrictive. La libérale a été associée à une ascension significativement plus marquée de la créatinine (0,25 contre 0,17 mg/100 ml), avec une intervention significativement plus fréquente de la substitution rénale (14 contre 6%) et doublement de l'Odds Ratio de RIFLE «acute kidney injury». La durée du séjour hospitalier et aux soins intensifs, de même que la mortalité,



Reto Stocker

L'auteur certifie qu'aucun conflit d'intérêt n'est lié à cet article.

n'ont cependant pas été influencées. L'étude de Shaw, et al., publiée en 2012, a porté sur un collectif de patients chirurgicaux et montré que l'utilisation d'une solution équilibrée sans calcium a abaissé le nombre de graves complications significativement par rapport au NaCl 0,9% (Odds Ratio 0,79; IC 95% 0,66–0,97; $p < 0,05$), avec une incidence plus basse d'infections postopératoires, de substitutions rénales et de transfusions de sang. En résumé, nous pouvons nous demander pourquoi de nombreuses études ont comparé colloïdes-cristalloïdes contre NaCl, et constater que la substitution des colloïdes par le NaCl n'est pratiquement pas justifiable [4].

Solutions équilibrées, électrolytiques

Les solutions électrolytiques ou équilibrées contiennent des électrolytes (sodium, potassium, calcium, certaines magnésium, chlore) à des concentrations identiques aux plasmatiques. Du fait qu'elles ne contiennent pas de protéines à charge négative, ni d'acide carbonique, que contient le plasma, ils sont substitués par des anions organiques métabolisables, tels qu'acétate, malate ou lactate, ce qui augmente leur tonicité. Ces anions sont même en mesure de capter des ions H^+ , ce qui diminue fortement le risque d'acidose par dilution, contrairement à la perfusion de NaCl. La solution classique de Ringer lactate présente l'inconvénient que le lactate peut fausser son dosage comme marqueur d'ischémie, augmente inutilement la consommation d' O_2 , se lie au calcium et ne peut plus être transformé en bicarbonate dans l'état de choc et la grave insuffisance hépatique. Cette solution est en outre hypotonique, raison pour laquelle elle favorise les œdèmes. Les solutions équilibrées les plus employées actuellement sont isotoniques par rapport au plasma, et contiennent comme anions acétate et/ou malate, tous deux indépendants du foie, et qui peuvent être métabolisés en bicarbonate dans la musculature en ne consommant que très peu d'oxygène, ce qui est un avantage en plus du moindre risque d'accumulation de lactate, théoriquement tout au moins. Le spectre d'utilisation des solutions électrolytiques complètes est large, ce sont en de nombreux endroits le standard des solutions cristalloïdes, mais elles présentent naturellement aussi l'inconvénient de leur brève demi-vie plasmatique et de leur diffusion essentiellement extravasculaire (env. 1:5) [5].

Du fait que 75–80% du volume perfusé diffuse dans le compartiment extravasculaire, il est évident que la substitution volumique par cristalloïdes seuls augmente le risque d'hyperhydratation tissulaire et d'œdèmes [6, 7]. Sous l'effet de la compression des capillaires, l'œdème compromet la microcirculation, et du même fait l'oxygénation des tissus, pas seulement en périphérie mais aussi dans les organes vitaux (poumon, cœur, cerveau) [8, 9], et peut contribuer à l'insuffisance de plusieurs organes [10]. Il a été démontré rapidement déjà que l'œdème tissulaire iatrogène suite à la perfusion de cristalloïdes présentait davantage de complications, prolongeait la durée de la ventilation assistée et la durée d'hospitalisation aux soins intensifs et retardait la cicatrisation des plaies [9, 10].

Colloïdes

Le terme global «colloïdes» comporte toute une gamme de substances extrêmement différentes par leurs caractéristiques physicochimiques. Se trouvent dans les solutions colloïdales des électrolytes (NaCl ou équilibrés) et des particules polydispersées, caractérisées par un poids moléculaire moyen nettement plus élevé (d'env. 30 à 450 kDa), dont en plus du volume et de la concentration, la rapidité de la dégradation de ces molécules est très variable. En théorie, la taille moléculaire oncologiquement active influence leur libre diffusion à travers les parois vasculaires, et du même fait leur volume de distribution. Tous les colloïdes ont en commun le fait qu'ils restent plus longtemps dans l'espace intravasculaire que les cristalloïdes. Les critères de différenciation sont la nature et la provenance des colloïdes (la gélatine de tendons de bœufs, les molécules d'HEA de maïs ou d'amidon de pommes de terre, les dextrans de molécules de sucre), le poids moléculaire (gélatine env. 35 kDa, anciens préparations d'HEA en moyenne jusqu'à 600 kDa, les modernes en moyenne de 130 kDa), l'élimination (directe par les reins pour une taille moléculaire < 60 kDa, par ex. gélatine), ou rénale après scission enzymatique, en partie seulement après introduction dans le système réticuloendothélial (molécules d'HEA) et la concentration (hyper-, iso-oncotique). Ces caractéristiques physicochimiques influencent la demi-vie plasmatique et sont également responsables en partie de certains effets indésirables (fonction rénale, coagulation), raison pour laquelle de plus petites molécules (actuellement de 130 kDa en moyenne; polydispersabilité nettement plus faible que les anciennes préparations) sont utilisées pour les colloïdes modernes. L'administration de ces solutions a été examinée dans d'innombrables études et conditions, et même jusqu'à une dose de 70 ml/kg PC/jour, en comparaison à d'autres colloïdes [11].

Les colloïdes ont été utilisés des millions de fois ces dernières décennies, au début en médecine de guerre, dans le but de remplir de préférence le compartiment intravasculaire (traitement de l'hypovolémie). Ensuite, après toutes sortes d'études dans la substitution volumique pure, il n'y a eu pratiquement plus d'indications pour l'albumine et les dextrans, et les spécialités de gélatine ne se sont pas avérées être de véritables alternatives en fonction de leur brève demi-vie et de leurs risques potentiels; ne sont alors restées que les solutions à base d'hydroxyéthylamidon (HEA) pour large utilisation. Elles ont été si popularisées que leur but premier, à savoir le traitement de l'hypovolémie, a été un peu perdu de vue en de nombreux endroits, et ces solutions ont été utilisées très généreusement, parfois uniquement comme substituts liquidiens.

Il est bien connu depuis des années que les anciennes préparations de haut poids moléculaire ayant un degré de substitution élevé, surtout si elles sont très concentrées (par ex. 10%, solutions hyperoncologiques), ont des effets néfastes sur la fonction rénale, la coagulation et même la mortalité [12]. Même si les mécanismes ne sont pas entièrement élucidés, il semble que les molécules d'HEA n'aient aucune toxicité chimique directe

sur le rein. La dysfonction rénale induite par l'HEA résulte d'une néphrose dite osmotique, caractérisée par une tuméfaction et vacuolisation des cellules tubulaires, de même que par une obstruction tubulaire par une urine hypervisqueuse. Ces altérations sont connues depuis 1955 déjà, et pouvaient encore se voir au début des années 1960 après perfusion de différents «expandeurs plasmatiques» (par ex. Macrodex®, Rheomacrodex®, Haemaccel®) [13]. Avec une telle base pathogénétique, il est logique que cette dysfonction rénale puisse se manifester aussi après perfusion d'autres solutions hyperoncotiques/hyperosmolaires, telles qu'albumine 20%, mannitol, gélatine, dextran et NaCl hypertonique, surtout si elles ne sont pas accompagnées de quantités suffisantes de cristalloïdes iso-osmolaires [14, 15].

Il est également connu depuis longtemps que les molécules d'HEA sont stockées longtemps dans le système réticuloendothélial, et qu'elles peuvent provoquer un prurit rebelle. Ces deux phénomènes ont surtout été décrits pour les anciennes préparations, de plus haut poids moléculaire et à plus haut degré de substitution. Tous les colloïdes sont en outre captés en plus ou moins grandes quantités dans le système réticuloendothélial, où elles sont encore métabolisées. L'importance de ce stockage n'est pas encore précisée actuellement. Le prurit peut aussi se présenter avec les préparations modernes, mais rarement seulement. Fait intéressant, un prurit plus fréquent a été constaté dans le groupe témoin NaCl de l'étude FIRST (v. plus loin), alors qu'il n'y a eu aucune différence entre les groupes témoin et intervention dans l'étude CRYSTMAS (v. plus loin).


Etudes et controverses récentes

Depuis 2008, les solutions d'HEA sont toujours plus dans le collimateur, car selon quelques grandes études, surtout chez des patients septiques, elles peuvent faire diminuer la fonction rénale et augmenter la mortalité. Tout cela a fait qu'en octobre 2013, l'European Medicines Agency's (EMA) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) a émis la recommandation de ne plus employer les HEA en cas de septicémie, brûlures, de même que chez les patients en état critique, à cause de leurs risques d'insuffisance rénale et de mortalité accrue, ce qui a été confirmé par l'UE et en Angleterre, où ces solutions ont même été retirées du marché pendant quelque temps.

Pour savoir si ces mesures sont vraiment justifiées, il vaut la peine d'analyser d'un peu plus près les études dont été tirées les conclusions ci-dessus dans leur ordre chronologique. La dernière présentée ici (CRISTAL) n'a été publiée qu'après les recommandations du PRAC.

WISEP

Le point de départ des discussions actuelles est l'étude WISEP, publiée en 2008 dans le *New England Journal of Medicine* [16]. Cette étude randomisée à 4 bras chez 537 patients septiques, en plus de différents régimes de contrôle de la glycémie, a comparé une «ancienne» préparation d'HEA hyperoncotique (HES 200/0.5 10%) à une solution de Ringer lactate modifiée. Les auteurs ont

découvert que les «préparations actuelles d'HEA» étaient associées à une incidence accrue d'insuffisance rénale aiguë avec nécessité d'une substitution rénale, et que la mortalité à 90 jours était augmentée dans un sous-groupe (30,9 contre 57,6%). En y regardant de plus près, cette étude présente de graves carences, qui n'autorisent pas les conclusions ci-dessus. Primo, lorsque cette étude a été effectuée, l'HEA HES 200/0.5 10% n'était plus du tout une «préparation actuelle d'HEA». Depuis quelques années, ce sont les nouvelles formules d'HEA iso-oncotiques, d'un poids moléculaire moyen de 130 kDa, qui sont utilisées comme solutions standards, car il était connu que les préparations d'HEA de plus haut poids moléculaire, hyperoncotiques, favorisaient les dysfonctions rénales. Secundo, cette préparation d'HEA dépassée a été surdosée pendant les 24 premières heures, de 60% en moyenne, et même de 700% au maximum, par rapport à la limite posologique la plus élevée figurant sur la notice d'accompagnement (*Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte* [BfArM], équivalent allemand de la LPT de l'OPFSP en Suisse [n.d.t.]), ce qui a provoqué cet excès de mortalité par entorses au protocole. Après exclusion des patients surdosés, il n'y a plus eu de différence de mortalité à 90 jours entre les groupes témoin et intervention (fig. 1 )

Malgré ces carences, cette étude a été publiée à grands renforts de publicité, et avant même sa publication a déclenché une véritable croisade contre les solutions d'HEA, peut-être aussi pour masquer ses carences.

FIRST

L'étude FIRST a été publiée en 2011 dans le *British Journal of Anaesthesia* [17]. Cette étude randomisée relativement petite a comparé 109 patients polytraumatisés, qui ont reçu une substitution volumique soit par NaCl 0,9%, soit par HEA 130/0.4 6%. Elle a globalement constaté qu'après un traumatisme perforant, moins de volume a dû être substitué dans le groupe HEA, il y a eu significativement moins d'insuffisance rénale (RIFLE-Risk et RIFLE-Injury), le score SOFA maximal a été significativement inférieur et la clairance du lactate a été significativement plus rapide. Dans le groupe des traumatismes fermés, les 2 groupes n'ont pas été comparables. Les patients du groupe HEA étaient plus gravement touchés (ISS médian 26,5 contre 18 points dans le groupe NaCl), ce qui peut expliquer la consommation plus importante de produits sanguins, en l'absence de différence dans les autres paramètres de résultat final. Il n'y a eu aucune différence entre ces 2 sous-groupes dans le rétablissement de la fonction intestinale ni dans la mortalité.

CRYSTMAS

B. Guided, et al. ont publié en 2012 une autre étude chez 196 patients ayant une grave septicémie [18]. Ici aussi, ces patients ont été randomisés pour une substitution volumique par HEA 130/0.4 6% ou NaCl 0,9%. Le principal sujet de cette étude a été le volume à perfuser pour obtenir une stabilisation hémodynamique initiale. Les autres paramètres ont été le temps nécessaire pour y parvenir, le volume total de solution d'étude perfusé

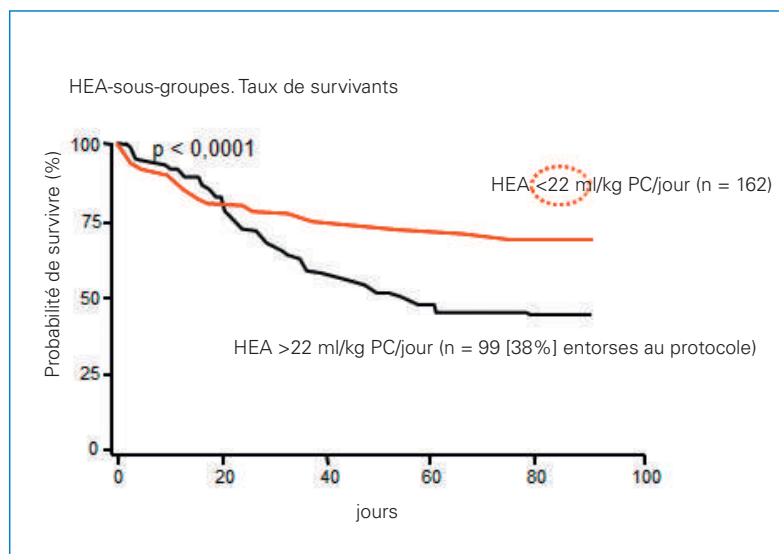


Figure 1

Etude VISEP: «Entorses au protocole». (D'après: N Engl J Med. Brunkhorst FM, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. 358:125–39. Copyright © 2008 Massachusetts Medical Society. Reproduction avec l'aimable autorisation de la Massachusetts Medical Society.)

pendant 4 jours consécutifs, la durée du séjour aux soins intensifs et à l'hôpital, le score SOFA au jour 4, et les critères AKIN et RIFLE pour la fonction rénale. Cette étude a montré que chez 174 patients au total, sans différence entre les groupes, une stabilisation hémodynamique a pu être obtenue en l'espace de 48 heures, avec cependant un volume moins important, mais pratiquement sans signification clinique, dans le groupe HEA. Il n'y a eu aucune différence entre tous les autres paramètres, y compris AKIN et RIFLE, ou cette étude n'a pas eu la puissance nécessaire pour les évaluer.

6S

C'est également en 2012 qu'A. Perner, et al. ont présenté dans le *New England Journal of Medicine* leur étude multicentrique prospective, randomisée, chez 798 patients ayant une grave septicémie [19]. Ces patients ont été randomisés dans un bras volumique allant jusqu'à 33 ml/kg PC/24 heures d'HEA 130/0.42 6%, comparé à un bras Ringer acétate allant jusqu'à 33 ml/kg PC/24 heures. Les principaux critères de cette étude ont été la mortalité à 90 jours et l'incidence de l'insuffisance rénale terminale, avec dialyse indispensable 90 jours après la randomisation. Les critères secondaires ont été une substitution rénale passagère et les hémorragies. Les auteurs ont signalé une mortalité à 90 jours significativement plus élevée (51 contre 43%) dans le groupe HEA, de même qu'un nombre significativement plus élevé de patients ayant dû être traités par substitution rénale (22 contre 16%, $p = 0,04$). Une insuffisance rénale terminale n'a été constatée qu'une seule fois dans chaque groupe.

L'analyse plus fouillée de cette étude révèle des points faibles très significatifs: les critères cliniques du traitement ne sont pas clairs; chez plus de 50% des patients, ni la pression de remplissage ni la saturation veineuse centrale n'ont été documentées. Le critère d'admission «le patient a besoin d'une substitution liquidienne,

de l'avis du clinicien» a fait admettre des patients qui étaient déjà hémodynamiquement stables, après avoir reçu auparavant jusqu'à 1000 ml de colloïdes synthétiques (surtout HEA). Au début de l'étude, les valeurs moyennes de pression veineuse centrale étaient de 10 mm Hg, celles de saturation veineuse centrale de 75% et celles de lactate sérique de 2,0 mmol/l, ce qui rend très douteuse l'indication à une substitution volumique colloïdale. Cette étude n'a nota bene pas tenu compte de la phase de stabilisation hémodynamique initiale. L'absence d'un management volumique «goal-directed», chez les patients déjà stabilisés lors de leur incorporation (v. plus haut), a peut-être donné lieu à une surcharge en colloïdes, suivie d'une hémodilution dans le groupe HEA, ce qui pourrait expliquer les besoins transfusionnels significativement plus élevés dans ce groupe, avec éventuelle influence sur la mortalité. En résumé, nous pouvons conclure qu'un traitement «early-goal-directed» très effectif a manifestement été entrepris dans cette étude, ce qui explique d'une part pourquoi 52% des patients avaient déjà reçu des colloïdes avant leur admission, et de l'autre pourquoi la plupart de ces patients étaient déjà hémodynamiquement stabilisés lors de leur randomisation. La véritable conclusion de cette étude est que les patients septiques, mais hémodynamiquement stables, ne doivent pas être traités par HEA.

CHEST

J. A. Myburgh, et al., du réseau ANZICS, ont publié en 2012 et dans le *NEJM* également les résultats de la plus grande étude comparative cristalloïdes/colloïdes jamais effectuée [20]. 7000 adultes de soins intensifs, dont traumatisés (y compris traumatismes cérébraux, mais hémorragie intracrânienne exclue), patients septiques et autres en insuffisance rénale (sauf si dialyse en cours ou à envisager sous peu), avec un score APACHE II >25 points, ont été randomisés dans des bras multicentriques soit avec HEA 130/0.4 6% jusqu'à 50 ml/kg PC/jour (suivi en ouvert de NaCl 0,9%) ou directement avec NaCl 0,9%. De manière très pragmatique, tous les autres éléments du traitement (bilan d'entretien, alimentation, monitoring, soutien pharmacologique, respiratoire, rénal) ont été déterminés par le médecin traitant. Ici aussi, la perfusion de jusqu'à 1000 ml avant la randomisation a été possible. Le critère principal a été la mortalité à 90 jours, et les critères secondaires l'incidence d'«acute kidney injuries» (sur la base des critères RIFLE), de même que la nécessité et la durée d'une substitution rénale. Contrairement aux études VISEP et 6S, cette très grande étude n'a trouvé aucune différence de mortalité, pas plus que dans les 6 sous-groupes prédéfinis (AKI RIFLE-R/RIFLE-I, septicémie, traumatismes [\pm cérébral], APACHE II <25/>25, perfusion d'HEA contre pas d'HEA avant randomisation). Pendant les 4 premiers jours, les patients HEA ont reçu significativement moins de volume d'étude et non d'étude, leur pression veineuse centrale a été significativement plus haute et leur besoin de vasoactifs significativement plus faible, ce qui a eu pour résultat un bilan liquidien net significativement plus bas, avec à l'opposé un besoin de transfusion plus grand, mais de seulement

18 ml. RIFLE-Risk et RIFLE-Injury ont été significativement plus fréquents dans le groupe NaCl que dans le groupe HEA (57,3 contre 54% et 38 contre 34,6%), alors que les patients HEA ont significativement plus souvent dû être traités par substitution rénale (7 contre 5,8%), dont la durée a cependant été la même dans les 2 groupes. Dans le groupe HEA, le prurit a été nettement plus fréquent que dans le groupe témoin, avec une incidence de 4 contre 2,2%. En résumé, cette étude pragmatique, mais solide, permet de conclure que l'HEA n'a aucun effet sur la mortalité, aucun effet indésirable significatif sur la fonction rénale, mais a par contre un effet volumique intravasculaire significativement meilleur, qui a également été démontré dans plusieurs autres études.

CRISTAL

La plus récente grande étude comparative cristalloïdes/colloïdes s'est intéressée à la perfusion de ces solutions dans le choc hypovolémique avec acidose lactique. Elle a été publiée dans le *JAMA* en 2013 par D. Annane, et al. [21]. Cette étude multicentrique, prospective, randomisée, a incorporé 2857 patients de 57 services de soins intensifs, patients en état de choc hypovolémique qui n'ont pas été traités par substitution volumique après leur admission (septicémie 54%, traumatismes 6%, hypovolémie d'autres étiologies 39,3%). L'état de choc a été identifié par l'existence d'une hypotension, d'une variation «pulse-pression» augmentée, de pressions de remplissage basses, d'un Cardiac Index bas, de signes d'hypoperfusion ou d'ischémie tissulaire (centralisation, recapillarisation, GCS <12, lactate augmenté, oligurie ou urémie, excrétion fractionnée du sodium abaissée). Ces patients ont été attribués soit au bras colloïdes (n = 1414) (gélatine, dextrans, hydroxyéthylamidon, albumine) soit au bras cristalloïdes (n = 1443) (NaCl ou Ringer lactate). 70% des patients du groupe colloïdes ont été traités par HEA. Le même régime a été maintenu pendant toute la durée du traitement intensif, jusqu'au bilan d'entretien. Le principal paramètre a été la mortalité à 28 jours, et les paramètres secondaires la mortalité à 90 jours, les jours de survie sans substitution rénale, ceux de la ventilation mécanique et du traitement par vasopresseurs. Pendant les 28 premiers jours, il y a eu une tendance en faveur d'une plus faible mortalité dans le groupe colloïdes (25,4 contre 27%; RR 0,96 [IC 95% 0,88–1,04]; p = 0,26), qui est devenue significative au cours des 90 jours dans l'analyse «intention to treat» (RR 0,92 [IC 95% 0,86–0,99]; p = 0,03). Ce qui a également été valable pour les patients septiques. Il y a en outre eu une différence significative dans les jours de survie sans ventilation, et sans catécholamines aux jours 7 et 28, un besoin volumique significativement plus faible au jour 7, et une diminution non significative du risque de nécessité d'une substitution rénale, le tout en faveur des patients traités par colloïdes. Aucune différence n'a été trouvée dans les autres paramètres. Les points délicats de cette étude sont la longue durée de recrutement, 9 ans, et le plan non en aveugle. Cette étude reflète par contre très bien la pratique courante, et l'absence d'une thérapie «goal-directed» standardisée se retrouve dans l'étude CHEST.

En résumé, l'étude CRISTAL a examiné la substitution volumique dans le choc hypovolémique avec acidose lactique. A cet égard, elle se distingue des précédentes en concluant que les colloïdes ont véritablement leur place dans le rétablissement rapide du status volumique intravasculaire. Ce qui pourrait aussi expliquer ses résultats fins différents, surtout de ceux de l'étude 6S.

Résumé, appréciation et évaluation

Le fait que ces dernières années, plusieurs très grandes études comparatives ont été effectuées entre cristalloïdes et colloïdes, exprime celui que le traitement de l'hypovolémie sévère uniquement par cristalloïdes doit être taxé d'insatisfaisant. Cela vaut surtout pour le NaCl qui, sauf toujours comme solution vectrice de médicaments ne posant aucun problème (mais ici aussi une concentration plus faible serait souhaitable), de même que pour corriger une alcalose hypochlorémique, ne devrait plus avoir sa place dans la substitution liquidienne/volumique. Du fait que d'autres préparations (dextrans à cause de leur bas poids moléculaire, leur effet négatif marqué sur la coagulation, leurs réactions anaphylactiques, gélatines à cause de leur substrat de provenance et de leur brève demi-vie plasmatique résultant de leur bas poids moléculaire) ne se soient pas avérées de véritables alternatives aux cristalloïdes, et l'albumine, à cause de son bas poids moléculaire limite, de ses effets potentiellement indésirables sur la cinétique œdémateuse (œdème cérébral chez les traumatisés cérébraux [22], œdème pulmonaire), de son absence d'avantage sur les cristalloïdes (étude SAFE [22], de l'étude ALBIOS [23]) et de ses coûts élevés, ne devraient pas être utilisées à large échelle, la seule alternative aux cristalloïdes reste l'hydroxyéthylamidon, dont les préparations modernes ont un poids moléculaire moyen de 130 kDa.

Dans l'étude VISEP, une ancienne préparation d'HEA (HEA hyperoncotique 200 kDa 10%) a été parfois massivement surdosée et responsable en majeure partie de la mortalité excessive constatée. Raison pour laquelle la conclusion des auteurs que «les préparations d'HEA modernes provoquent une insuffisance rénale et une mortalité plus élevée» est tout simplement fautive. Les études FIRST et CRYSTMAS, effectuées avec des HEA modernes, ont été en faveur d'une substitution volumique plus efficace par colloïdes, et n'ont pas pu confirmer les répercussions négatives sur la fonction rénale et la mortalité. L'étude 6S de Perner a montré que la substitution volumique colloïdale, chez des patients septiques dont l'hypovolémie avait déjà été traitée, n'est pas indiquée en raison de ses répercussions négatives sur la mortalité et la fonction rénale, même avec des préparations modernes d'amidon. L'étude CHEST, avec 7000 patients hétérogènes, traités par HEA ou cristalloïdes pendant toute la durée de leur séjour aux soins intensifs, indépendamment de la présence d'une hypovolémie, est parvenue à la conclusion que même dans les sous-groupes prédéfinis (tels que septicémie), l'HEA ne fait pas augmenter la mortalité, ni l'incidence

de l'insuffisance rénale de manière cliniquement significative, mais diminue significativement les besoins en volume et vasoactifs pendant les 4 premiers jours. L'étude CRISTAL s'est intéressée à des patients en état de choc hypovolémique, dont plus de 50% de chocs septiques, soit un collectif qui profite d'une réplétion volumique intravasculaire rapide («time is tissue»). Elle a pu montrer que ces patients ont pu bénéficier d'une substitution volumique colloïdale, aussi bien sur leur mortalité à 90 jours que sur leurs besoins en volume et catécholamines, sans risque accru d'insuffisance rénale.

Conséquences pratiques

Malgré les discussions et controverses animées, quelques aspects pratiques peuvent être sortis des études de ces dernières années:

1. Les anciennes préparations d'HEA, de haut poids moléculaire, et surtout hyperoncotiques, ne doivent plus être employées.
2. Les colloïdes ont leur indication dans le traitement initial de l'hypovolémie sévère et de l'état de choc hypovolémique.
3. Les résultats des études analysées ci-dessus ne justifient à mon avis pas d'exclure la perfusion d'HEA pour le traitement initial du choc septique jusqu'à sa compensation, contrairement aux recommandations UE et UK.
4. L'albumine n'est pas une véritable alternative à l'HEA; elle coûte très cher et la littérature récente ne présente aucun argument en faveur d'éventuels avantages sur les cristalloïdes.
5. La perfusion de colloïdes sur bonne indication en parallèle à celle de cristalloïdes à volume adéquat, jusqu'au bilan d'entretien, n'augmente ni la mortalité ni l'incidence de l'insuffisance rénale.
6. La perfusion de colloïdes, dans l'hypovolémie sévère ou l'état de choc hypovolémique, donne une réplétion

plus rapide du compartiment intravasculaire avec un apport volumique moins important et une stabilisation hémodynamique plus rapide. Ses effets hémodynamiques peuvent exiger davantage de transfusions.

7. En dehors de la réplétion intravasculaire et du traitement de l'hypovolémie, les colloïdes ne sont pas indiqués.
8. La règle souvent suivie «dans le doute, colloïdes» ne doit plus l'être; la règle actuelle est «dans le doute, pas de colloïdes».

Conclusion

La controverse actuelle, parfois pas très objective, «cristalloïdes contre colloïdes», est une leçon d'un malaise en recherche clinique. Dans un contexte aussi complexe que la médecine intensive, il n'y a ni noir ni blanc. En fonction de la situation de départ, de la planification, de l'adhésion au protocole d'étude, des questions et de la définition du résultat final, des études semblables donnent des résultats différents et compliquent ainsi leur analyse pour la pratique clinique. Le contenu des études scientifiques ne tient par ailleurs pas toujours ce que leur titre et leur conclusion promettent. Il vaut donc la peine de les analyser plus à fond, avant de pouvoir en tirer des conséquences pour la pratique clinique.

Correspondance:

Prof. Reto Stocker
 Leiter Institut für Anästhesie und Intensivmedizin
 Klinik Hirslanden
 Witellikerstr. 40
 CH-8032 Zürich
[Reto.stocker\[at\]hirslanden.ch](mailto:Reto.stocker[at]hirslanden.ch)

Références

Vous trouverez la liste des références complète et numérotée sous www.medicalforum.ch.