

## **Avis consultatif de la SFAR sur l'utilisation de l'hydroxyéthylamidon au bloc opératoire**

Les hydroxyéthylamidons sont utilisés dans le traitement de l'hypovolémie due à des pertes sanguines aiguës lorsque l'utilisation des cristalloïdes seuls est jugée insuffisante. Leur bénéfice potentiel est une meilleure expansion volémique par rapport aux cristalloïdes évitant ainsi la constitution d'œdème tissulaire. Des modifications de la réponse immune ont été associées à leur administration, sans relation clairement établie avec le pronostic des patients. Des effets délétères ont été décrits sur le rein (création d'une néphrose osmotique) et sur la coagulation (atteinte du facteur von Willebrand avec allongement du temps de saignement).

Les patients de réanimation ont été exclus de l'utilisation de l'hydroxyéthylamidon 130/0,4 pour des raisons de sécurité. En effet, deux études randomisées avec une puissance suffisante (Perner et al. 2012 ; Myburgh et al. 2012) ont mis en évidence une augmentation du recours à l'épuration extra-rénale chez les patients septiques ayant reçu un hydroxyéthylamidon 130/0,4. Les données sur la mortalité sont contradictoires. Une étude focalisée sur le sepsis sévère et le choc septique montre une surmortalité dans le groupe hydroxyéthylamidon 130/0,4 (Perner et al. 2012). La surmortalité était rapportée à 90 jours, mais n'était pas retrouvée à 28 jours, à 6 mois et un an (Perner et al. 2012 ; Perner et al. 2014). L'étude la plus large, sur le même produit, ne confirme pas ce résultat, y compris chez les patients septiques, bien que le recours à l'épuration extra-rénale soit plus fréquent dans le groupe hydroxyéthylamidon 130/0,4, (Myburgh et al. 2012). On note que ces deux études ne retrouvent aucun bénéfice cliniquement pertinent à l'utilisation de l'hydroxyéthylamidon 130/0,4, en dehors d'un sevrage accéléré des vasopresseurs sans retentissement sur la durée de séjour en réanimation (Perner et al. 2012 ; Myburgh et al. 2012). Une étude randomisée française, comparant cristalloïdes et colloïdes (incluant albumine, gélatine et hydroxyéthylamidon 130/0,4) chez l'ensemble des patients admis en réanimation, met en évidence une surmortalité à 90 jours dans le groupe cristalloïdes (Annane et al. JAMA 2013). Le bénéfice du groupe colloïdes apparaît, dans les analyses en sous-groupe, entre les patients non septiques ayant reçu un hydroxyéthylamidon 130/0,4 et ceux ayant reçu du sérum salé. L'ensemble de ces données a conduit au retrait de l'hydroxyéthylamidon 130/0,4 de la pharmacopée des réanimations par l'agence européenne du médicament (EMA).

Les hydroxyéthylamidons ont montré une toxicité sur des patients ayant eu une agression rénale préalable (néphrose osmotique), notamment lors de la transplantation rénale (Cittanova et al. Lancet 1996) et du sepsis. Au bloc opératoire, la situation est sensiblement différente puisque la plupart des patients n'ont pas d'altération préalable de la fonction rénale. Dans ces circonstances, la revue systématique de la littérature ne montre pas d'effet délétère de l'hydroxyéthylamidon 130/0,4 en termes de fonction rénale (Martin et al. 2013 ; van der Linden et al. 2013 ; Jacob et al. 2014 ; Kammerer et al. 2017)). L'impact clinique du prolongement du temps de saignement reste discuté (Peng et al. 2017 ; Kancir et al. 2015 ; Skhirtladze et al. 2014 ; Gurbuz et al. 2013). Le bénéfice de l'hydroxyéthylamidon 130/0,4 apparaît en termes de rapidité de correction de l'hypotension, de stabilité de la correction, de reprise du transit et de diminution de complications postopératoires (Ghodraty et al. 2017 ; Matsota et al., 2015 ; Lindroos et al. 2013 ; Joosten et al. 2017). Les études négatives sur l'utilisation des colloïdes au bloc opératoire concernent la transplantation pulmonaire au cours de laquelle leur administration est associée à une augmentation de l'incidence de rejet primaire du greffon (Björkbom et al 2017 ; McIlroy et al. 2009), l'effet semblant lié à la classe thérapeutique plutôt qu'aux propriétés spécifiques des hydroxyéthylamidons.

Au total, en dehors de situations chirurgicales spécifiques, l'administration peropératoire d'hydroxyéthylamidon 130/0,4 n'a pas été associée à des effets délétères. Toutefois, les études actuelles ne permettent pas de conclure avec certitude à un bénéfice cliniquement pertinent de leur utilisation, alors que le coût du produit est supérieur à celui d'un cristalloïde (multiplication par un facteur de 10 à 20). Deux études en cours d'inclusion réalisées en France (Flash, NCT02502773, n = 826) et en Allemagne (Phoenics, NCT03278548, n = 2280) devraient déterminer si l'utilisation d'hydroxyéthylamidon 130/0,4 est bénéfique en termes de pronostic clinique dans une population de patients en chirurgie digestive. L'arrêt de ces études par un retrait précoce de l'hydroxyéthylamidon 130/0,4 constituerait une perte d'information pour la communauté médicale sur un sujet difficile pour lequel il n'y a pas de conclusion définitive.

A ce jour, l'application stricte de la médecine factuelle voudrait que seuls des cristalloïdes soient utilisés à la place de l'hydroxyéthylamidon 130/0,4 lors de la pratique quotidienne. Il faut noter la recommandation formalisée d'experts de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation suggère le recours à un hydroxyéthylamidon 130/0,4 si l'utilisation des

cristalloïdes est jugée insuffisante pour maintenir la volémie et en l'absence de leurs contre-indications (Duranteau et al. 2014).

Au bloc opératoire, une partie des cliniciens a choisi dans les situations aiguës de remplacer l'hydroxyéthylamidon 130/0,4 par des colloïdes tels que l'albumine (à 4% ou 20%) et les gélatines. L'utilisation d'albumine est associée à une augmentation significative des coûts pour un bénéfice clinique non démontré. L'utilisation de gélatines dans les blocs opératoires pose plusieurs problèmes : d'une part l'emploi de gélatines a été associé, à un moindre degré par rapport aux hydroxyéthylamidons, à une néphrose osmotique (Kief. 1969) et à la survenue d'insuffisance rénale (Demir et al. 2015 ; Albrecht et al. 2016). D'autre part, l'usage des gélatines comporte un risque significatif d'anaphylaxie (Moeller et al. 2017 ; Laxenaire et al. 1994 ; Ring et al. 1977). Il est donc important qu'un principe de précaution conduisant à la suspension des hydroxyéthylamidons n'ait pas pour conséquence une augmentation du risque lié à l'utilisation de gélatines (l'anaphylaxie étant au premier plan) et/ou à un surcoût non justifié (albumine).

Sur la base de ces informations, la préconisation de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation est de limiter l'utilisation de l'hydroxyéthylamidon 130/0,4 à la compensation des pertes sanguines au bloc opératoire après échec de remplissage par un cristalloïde, en limitant la dose totale d'hydroxyéthylamidon 130/0,4 à 30 mL/kg, en l'absence de néphropathie ou de sepsis pré-existant à la chirurgie, hors chirurgie de transplantation. Si aucun bénéfice cliniquement pertinent (mortalité, taux global de complications sur l'objectif principal composite, durées de séjour) n'est démontré à l'issue des deux études randomisées en cours, l'hydroxyéthylamidon 130/0,4 n'aura pas fait la preuve de son efficacité et devra être exclu de la pharmacopée des médicaments utilisés au bloc opératoire. En cas de résultats positifs sur les objectifs précités, son utilisation pourra être précisée.

**Francis BONNET**

Président de la SFAR

**Xavier CAPDEVILA**

Vice-Président de la SFAR