

Hydroxyéthylamidons en réanimation

Hydroxyethyl starches in the intensive care unit

F. Schortgen

Reçu le 22 octobre 2013 ; accepté le 13 janvier 2014
© SRLF et Springer-Verlag France 2014

Résumé Peu de temps après leur mise sur le marché, les hydroxyéthylamidons (HEA) se sont imposés comme soluté de remplissage de référence dans beaucoup de pays dont la France. Leur origine naturelle et leur coût moindre que celui de l'albumine ont favorisé leur utilisation. Cependant, le bénéfice d'un remplissage par colloïde par rapport aux cristalloïdes n'a jamais été démontré en réanimation, et des effets secondaires sévères des HEA ont été rapidement décrits chez l'homme. L'évolution des caractéristiques des différentes générations d'HEA afin de réduire leur demi-vie intravasculaire en diminuant leur poids moléculaire et leur substitution n'a pas permis d'améliorer la tolérance de ces solutions. Plusieurs essais randomisés larges et plusieurs méta-analyses concluent à une toxicité rénale des HEA et même à une surmortalité chez les patients de réanimation, indépendantes des caractéristiques des HEA. Ces données récentes ont justifié la réévaluation du ratio bénéfice/risque des HEA par la Food and Drug Administration (FDA) et l'European Medicines Agency (EMA) dont les conclusions mentionnent que les HEA ne doivent plus être utilisés chez les patients de réanimation. Depuis la description des premières lésions rénales avec les HEA, 20 ans se seront écoulés avant d'interdire leur utilisation en réanimation. Cette mise au point fait la synthèse des données scientifiques sur le bénéfice–risque des HEA et discute les raisons qui ont abouti à un tel délai avant qu'une alerte sanitaire ne soit déclenchée. Il faut, en effet, arriver à tirer les leçons de cette expérience.

Mots clés Hydroxyéthylamidons · Réanimation · Colloïdes · Cristalloïdes · Insuffisance rénale aiguë

Abstract Shortly after obtaining their market authorization, hydroxyethyl starches (HES) have emerged as the preferred

fluid for resuscitation in many countries including France. Its natural origin and a lesser cost than that of albumin have promoted their large use. However, the benefit of colloids over crystalloids has never been demonstrated in the intensive care unit (ICU), and severe side-effects of HES have been rapidly described in humans. By reducing their molecular weight and substitution, the changing characteristics of the different HES generations shortened their intravascular half-life but did not improve the safety of the solutions. Several large randomized trials and meta-analyses conclude on the renal toxicity of HES and even on a higher mortality in critically ill patients, independently of HES characteristics. These recent data have justified the reevaluation of the benefit-risk ratio of HES by the Food and Drug Administration and the European Medicines Agency. Their conclusions indicate that HES should not be used in critically ill patients. Since the first description of HES-related kidney damages, 20 years have been elapsed before prohibiting their use in the ICU. This literature review discusses the recently published evidences on the benefit-risk ratio of HES and the reasons that led to such a delay before health alert was triggered. We must learn from this experience.

Keywords Hydroxyethyl starches · Colloids · Crystalloids · Intensive care unit · Acute kidney injury

Introduction

Depuis la Première Guerre mondiale et l'épidémie de choléra, les chercheurs ont essayé de mettre au point un soluté de remplissage dont l'efficacité serait supérieure aux simples cristalloïdes [1]. L'introduction de macromolécules dans les solutions de remplissage s'est heurtée à deux problèmes principaux : leur tolérance par l'organisme et leur coût de production. Si la tolérance de l'albumine est rapidement apparue comme favorable du fait de son origine naturelle, sa production était coûteuse en raison de la nécessité de limiter le risque de transmission d'agent infectieux. Bien que considérablement réduit, ce risque n'est pas nul. L'albumine

F. Schortgen (✉)
Réanimation médicale, hôpital Henri-Mondor,
51, avenue du Maréchal-de-Tassigny,
F-94000 Créteil, France
e-mail : frederique.schortgen@hmn.aphp.fr

a été le premier colloïde utilisé chez des patients critiques, les blessés de la Seconde Guerre mondiale [2]. Afin de réduire les coûts de production, des macromolécules synthétiques à base de dextrans ou de gélatine de bœuf ont alors été développées dans les années 1950–1960. Les réactions allergiques puis la crise de la vache folle ont été des freins importants à leur utilisation. C'est dans ce contexte que les hydroxyéthylamidons (HEA), d'origine végétale et moins allergisants, se sont imposés comme solutés de remplissage de référence et ont été recommandés en France par un travail d'experts de 1997 [3]. Ces recommandations n'ont pas pris en compte le premier signal d'alerte de toxicité rénale observé chez les transplantés rénaux dont le donneur avait été réanimé avec de l'Elohes® (HEA 200/0,6). En effet, dès 1993, une association entre des lésions histologiques tubulaires rénales de type néphrose osmotique et l'utilisation des HEA était rapportée chez l'homme [4]. Le doute sur de potentielles conséquences négatives sur la fonction rénale était rapidement confirmé par deux études randomisées réalisées chez les donneurs d'organes et les patients en sepsis sévère [5,6]. Ce n'est que 20 ans après la description des premiers effets délétères sévères des HEA que la Food and Drug Administration (FDA) et l'European Medicines Agency (EMA) ont réévalué le rapport bénéfice/risque de ces produits pour finalement conclure à une toxicité bien supérieure aux bénéfiques et émettre des restrictions majeures de prescription.

Mécanismes de toxicité des HEA

Lors de la fabrication des solutions d'HEA, des interrogations sont rapidement nées concernant leur toxicité potentielle, l'inquiétude principale venant de la méconnaissance des processus d'élimination des molécules d'amidon, provenant du maïs ou de la pomme de terre, et la constatation de leur accumulation dans l'organisme durant plusieurs semaines [7,8]. De plus, une vacuolisation des cellules tubulaires rénales et des anomalies de l'hémostase étaient d'emblée observées [8]. Après perfusion, les molécules d'HEA sont filtrées pour être éliminées par le rein lorsque leur poids moléculaire ne dépasse pas 40–50 kDa ou bien elles sont captées par différents types de cellules et stockées dans les tissus. Les molécules d'HEA sont principalement phagocytées par les monocytes–macrophages mais également par les cellules endothéliales, les cellules épithéliales tubulaires rénales, les hépatocytes, les cellules de Schwann, les trophoblastes et les kératinocytes. Les monocytes–macrophages comportant des molécules d'HEA intravacuolaires, caractérisées de « spumeux », sont retrouvés dans de nombreux tissus. Les dépôts d'HEA sont donc décrits dans la plupart des tissus : les reins, le foie, les poumons, les méninges, la

moelle osseuse, la peau, les muscles, le placenta, le tube digestif, les ganglions lymphatiques et le péritoine [9–13].

La relation entre dépôts tissulaires d'HEA et fonction d'organe a longtemps été débattue. Il est en effet difficile en pratique clinique de disposer d'examen histologiques afin de pouvoir corrélérer atteinte lésionnelle et fonctionnelle. L'accumulation cutanée, facile à objectiver et le prurit intense diffus et prolongé qui en découle sont décrits depuis longtemps ; ils témoignent des conséquences de l'accumulation des HEA [14–16]. Une relation entre atteinte lésionnelle et fonctionnelle a également pu être établie pour le foie [12]. Concernant le rein, la néphrotoxicité d'un médicament est souvent difficile à mettre en évidence, du fait des multiples facteurs associés et des outils diagnostiques peu performants. La constatation histologique de lésions rénales apporte pourtant la certitude d'une toxicité avec des conséquences fonctionnelles à court, voire long terme. La néphrose osmotique décrite en 1993 avec les HEA n'est pas spécifique de ces produits, diverses molécules osmotiques peuvent être impliquées comme les sucres contenus dans les solutions d'immunoglobuline, le mannitol et les produits de contraste iodés [17]. La néphrose osmotique peut évoluer vers une insuffisance rénale chronique terminale [17]. De tels cas ont été rapportés avec des néphroses osmotiques liées à l'administration d'HEA, y compris de troisième génération [18,19]. La seule imputabilité des HEA dans ces cas était cependant difficile à établir puisque, chez ces patients de réanimation, il existait des facteurs confondants. D'autres lésions histologiques étaient en effet associées à celles de néphrose osmotique. Des lésions de néphrose osmotiques semblent pouvoir être induites par tous types de macromolécules synthétiques filtrées par le rein. Outre les HEA, de telles lésions ont été rapportées après perfusion de dextrans chez l'homme et de gélatines chez l'animal [20–23], ainsi qu'après instillation intrapéritonéale de macromolécules synthétiques résorbables à base de polysaccharides ou d'acide hyaluronique [24,25]. Deux études randomisées et une étude de cohorte retrouvaient cependant un risque d'insuffisance rénale aiguë (IRA) plus important avec les HEA qu'avec les gélatines à 3 % [5,6,26]. Les HEA ont en effet un pouvoir oncotique supérieur à celui des gélatines avec un effet potentiellement plus délétère sur la pression de perfusion glomérulaire [27]. Des solutions de gélatines plus concentrées à 4 % pourraient induire un risque rénal identique à celui des HEA [28]. L'innocuité des gélatines reste donc incertaine du fait de l'absence d'essai randomisé large les comparant aux cristalloïdes [29].

Un effet volume sur la toxicité des HEA a été retrouvé dans plusieurs essais cliniques [26,30]. La dose au-delà de laquelle le risque de toxicité apparaît n'a cependant jamais été précisément déterminée par des essais cliniques. Les volumes indiqués par les fabricants ne reposent sur aucune évaluation scientifique. À ce jour, il est impossible de

déterminer si une dose et une durée d'administration minimales sans risque toxique existent [29]. Si le risque d'accumulation tissulaire augmente avec la dose cumulée administrée [10,11], il faut souligner qu'une incidence supérieure d'IRA est retrouvée dans les essais où les patients ont reçu un volume modeste d'HEA, en adéquation avec les recommandations des fabricants [5,6,31,32]. De même, une accumulation intratissulaire de l'HEA 130/0,4 est rapportée chez l'animal pour de faibles volumes de 5 ml/kg [33] et chez l'homme dès 0,52 g/kg (\approx 500 ml) pour l'HEA 200/0,5 [11]. Enfin, des cas d'IRA par néphrose osmotique sont décrits après administration de seulement 500 à 1 250 ml d'HEA [34–36].

Toxicité des HEA : effet de classe et non de génération

Le risque d'accumulation des HEA a été au centre du débat sur leur tolérance. Après la publication des premiers essais cliniques montrant une toxicité rénale et une augmentation du risque hémorragique, une controverse est née concernant le mécanisme de la toxicité des HEA. Partant du postulat que la demi-vie intravasculaire des HEA augmentait le risque d'accumulation et de toxicité, de nouvelles solutions avec un poids moléculaire et surtout un degré de substitution réduits ont été développées avec l'objectif de maintenir leur pouvoir d'expansion tout en raccourcissant leur demi-vie intravasculaire [37,38]. Plus les molécules d'amidon sont hydroxylées, moins elles sont hydrolysables par l'amylase et persistent dans le secteur intravasculaire. Plusieurs générations d'HEA ont été successivement disponibles (Tableau 1).

Bien que les données pharmacocinétiques de ces nouvelles solutions semblent effectivement favorables en termes d'élimination intravasculaire [37], des données histologiques montrent qu'il existe pourtant une accumulation intratissulaire de ces HEA moins substitués. Une accumula-

tion rénale et des lésions de néphrose osmotique sont rapportées chez l'animal, identiques à celles décrites avec la première génération d'HEA [39,40]. Dans ce modèle de perfusion *ex vivo*, il faut également noter que des lésions de néphrose osmotique sont observées dans le groupe Ringer lactate, mais nettement moins intenses [40]. L'inflammation interstitielle est cependant, significativement plus prononcée avec les HEA d'anciennes générations [40]. La diminution de l'incidence du prurit, bon marqueur de l'accumulation intratissulaire des HEA, n'a jamais été démontrée avec les solutions modernes [15,16]. Les résultats sur les anomalies de l'hémostase entre anciens et nouveaux HEA sont également très contradictoires [41]. En 2008, un collectif de réanimateurs avait donc proposé un moratoire sur l'utilisation des HEA dans l'attente de nouvelles données démontrant leur innocuité [42]. En 2009, un groupe canadien alertait les prescripteurs sur l'absence de données fiables permettant d'apporter la certitude d'une moindre toxicité des nouvelles molécules d'HEA [43].

Plusieurs essais randomisés ont donc été menés avec la dernière génération d'HEA 130/0,40–0,42 comparés aux cristalloïdes. Outre la question de l'impact du type d'HEA sur les effets toxiques, le rôle du contexte clinique sur le risque rénal devait également être étudié. Les études précédentes retrouvant une toxicité rénale n'incluaient, en effet, que des patients en sepsis sévère ou en choc septique [6,30]. Les essais « CRYSTMAS » [44], « 6S » [31] et « CHEST » [32], réalisés en double insu contre un cristalloïde, ont apporté des informations importantes sur le rapport bénéfice/risque des HEA en réanimation. L'étude « CRYSTMAS », incluant un nombre limité de patients en sepsis sévère (200), comparait l'HEA 130/0,40 à une solution salée à 0,9 % [44]. Les auteurs concluaient à un volume de remplissage significativement moindre avec l'HEA pour obtenir une stabilisation hémodynamique et à l'absence d'effets secondaires. La différence de volume administrée n'était que de 300 ml, ce qui rendait discutable la pertinence

Génération	Poids moléculaire	Substitution	Date de disponibilité en France	Produits actuellement disponibles en France
1 ^{re}	450	0,7	Jamais disponible	
2 ^e	70	0,5	Jamais disponible	
	200	0,5	Depuis 1998	Heafusine [®] Hyperhes [®] Plasmohes [®]
3 ^e	260	0,6	De 1991 à 2008	
	130	0,4	Depuis 2001	Voluven [®] Volulyte [®]
	130	0,42	Depuis 2008	Restorvol [®] Isovol [®]

clinique de ce résultat. La FDA qui avait mandaté cette étude afin de vérifier l'absence de toxicité rénale du Voluven® accepté sur le marché nord-américain en 2007 [45] concluait pourtant que l'étude « CRYSTMAS » confirmait la néphrotoxicité de l'HEA 130/0,4. La différence d'incidence d'épuration extrarénale (EER) entre les deux groupes (21 vs 11 %) était similaire à celle retrouvée dans les autres essais dont la puissance supérieure permettait de montrer une significativité des résultats [46,47]. La mortalité était également plus élevée à j90 dans le groupe HEA (40 vs 33 %) bien que la différence n'était pas statistiquement significative [47].

L'étude 6S réalisée chez 800 patients de réanimation avec un sepsis sévère ou un choc septique comparait l'HEA 130/0,42 dilué dans du Ringer acétate au Ringer acétate seul [31]. Les doses maximales d'HEA administrées étaient conformes aux recommandations du fabricant (50 ml/kg), sauf chez deux patients. Aucun bénéfice de l'HEA n'était retrouvé en termes de volume administré, d'évolution hémodynamique ou de défaillances d'organes. Les patients du groupe HEA développaient plus fréquemment une IRA (41 vs 35 % ; risque relatif [RR] : 1,18 [0,98–1,43] ; $p = 0,08$) et nécessitaient plus fréquemment une EER (26 vs 22 % ; RR : 1,35 [1,01–1,80] ; $p = 0,004$). Les complications hémorragiques, décrites dans une analyse ultérieure (RR : 1,55 [1,16–2,08] ; $p = 0,003$) étaient également plus fréquentes et associées à un risque significativement accru de décès [48]. La survie à j28 était identique entre les deux bras ; cependant, la mortalité à j90 était supérieure dans le bras HEA.

L'étude CHEST a la particularité d'inclure tous les patients de réanimation nécessitant un remplissage pour hypovolémie [32]. L'HEA 130/0,4 a été comparé au NaCl à 0,9 %. Malgré la faible gravité de la population incluse, un nombre significativement supérieur de patients nécessitant une EER a été retrouvé dans le groupe HEA. Dans cet essai utilisant la définition RIFLE, une augmentation de l'incidence de l'IRA n'était pas retrouvée pour toutes les classes de cette définition. Cela a fait naître une polémique sur la réalité de la toxicité rénale [49]. Il faut rappeler que les décisions d'EER ont été prises en aveugle, ce qui permettait de s'affranchir d'un biais potentiel. D'autres effets délétères étaient retrouvés dans le groupe HEA avec plus de prurit et de défaillances hépatiques. En revanche, moins de patients dans le bras HEA avaient nécessité un traitement par vasopresseur. Cela illustre bien la difficulté à évaluer de manière précise le ratio bénéfice/risque d'un médicament en réanimation qui dépend des critères de jugement choisis et de la durée du suivi des patients. Dans les essais « VISEP » et « CRYSTMAS », la stabilisation hémodynamique était également obtenue plus rapidement dans le bras HEA [30,44]. Ce bénéfice est cependant insuffisant pour contrebalancer les effets secondaires qui, eux, ont un impact péjoratif sur la survie. Si l'effet hémodynamique est immédiat, les effets secondaires, liés aux dépôts intratissulaires des molécules d'HEA ont une expression plus retardée qui nécessite un suivi prolongé. Suite à la publication de ces trois essais randomisés, plusieurs méta-analyses ont été réalisées (Tableau 2) montrant toutes un risque significativement accru d'EER,

Tableau 2 Résultats des méta-analyses sur l'utilisation des HEA en réanimation et chez les patients de médecine intensive

Type d'HEA	Patients	EER RR (IC 95 %)	Transfusion RR (IC 95 %)	Mortalité RR (IC 95 %)
Zarychanski et al. [54]	Tous Réanimation générale $n = 10\ 880$	1,32 (1,15–1,50)	1,42 (1,15–1,75)	1,07 (1,00–1,14) Sans les études de Boldt 1,09 (1,02–1,17)
Gattas et al. [53]	130/0,40–0,42 Réanimation générale $n = 10\ 391$	1,25 (1,08–1,44)	ND	1,08 (1,00–1,17)
Haase et al. [52]	130/0,40–0,42 Sepsis $n = 3\ 456$	1,36 (1,08–1,72)	1,29 (1,13, 1,48)	1,11 (1,00–1,23)
Patel et al. [50]	130/0,40–0,42 Sepsis $n = 3\ 033$	1,42 (1,09–1,85)	1,21 (1,08–1,36)	1,13 (1,02–1,25)
Perel et al. [55]	Tous Réanimation générale $n = 9\ 147$	ND	ND	1,10 (1,02–1,19)
Mutter et al. [51]	Tous $n = 9\ 857$	1,31 (1,16–1,49)	ND	ND
	PM haut	1,56 (1,15–2,11)		
	PM bas	1,26 (1,09–1,45)		
	Sepsis	1,32 (1,15–1,53)		
	Pas de sepsis	1,25 (0,96–1,61)		

EER : épuration extrarénale ; RR : risque relatif ; IC : intervalle de confiance ; ND : non disponible ; PM : poids moléculaire.

quels que soient la génération de l'HEA et le contexte clinique [50–54]. Une surmortalité significative de 8 à 10 % était retrouvée dans les analyses incluant les patients de réanimation [50,52–55].

L'étude « CRISTAL » publiée très récemment vient jeter plus de troubles que de nouveaux éléments de réponse sur le bénéfice/risque des HEA et plus généralement des colloïdes en réanimation [56]. Cet essai randomisé a comparé, en ouvert, tous types de colloïdes à tous types de cristalloïdes. Le choix du type de soluté au sein de la classe colloïdes ou cristalloïdes était laissé au choix des cliniciens. La majorité des patients du bras colloïdes ont reçu un HEA (69 %), seul ou associé à d'autres colloïdes. Environ 3 000 patients ont été inclus sur une période de dix ans, plusieurs classes d'HEA ont donc été utilisées. L'essai a été arrêté pour « futilité ». En effet, la mortalité à j28, critère de jugement principal de l'étude, était identique entre les groupes cristalloïdes et colloïdes (27 vs 25,4 %). Malgré cet arrêt prématuré pour « futilité », la survie à j90, critère secondaire de jugement ajouté en cours d'essai [57], était significativement meilleure dans le groupe colloïdes avec une évolution des défaillances d'organes plus favorable à j28. Concernant la fonction rénale, les chiffres de créatinine n'étaient pas indiqués, mais le nombre de patients dialysés était identique dans les deux bras. L'évolution du SOFA rénal était également identique, et sa valeur basse indiquait une très faible proportion de patients « à risque d'IRA ».

La question est de savoir pourquoi les résultats de l'étude « CRISTAL » viennent contredire tous les essais précédents ne montrant pas d'amélioration de la survie ni avec les HEA ni avec l'albumine [31,32,44,58]. L'absence d'aveugle est un biais évident au vu de la vive polémique sur ce sujet durant la période d'étude. La meilleure survie du groupe colloïdes à j90 est, entre autres, liée à une augmentation brutale des décès à j28 très précisément, ce phénomène peu banal n'est pas discuté. La limite principale de cet essai est un nombre significativement plus important de patients inclus dans le groupe cristalloïde ayant reçu un colloïde dans les 12 heures précédant l'admission en réanimation (685/1 443 : 47,5 vs 585/1 414 : 41,4 % ; $p = 0,001$). Si la moitié des patients ont reçu un colloïde, probablement un HEA dans un grand nombre de cas, cela est en défaveur de ce groupe. Ce déséquilibre aurait dû donc être pris en compte dans l'analyse de survie. Les auteurs expliquent leurs résultats favorables par la conception de l'étude, grâce à laquelle ils ont voulu favoriser une inclusion très précoce des patients. Malgré cela, les auteurs ne sont pas arrivés à leur objectif puisque 2 305 patients ont été exclus pour avoir déjà reçu un remplissage après admission en réanimation. Les auteurs suggèrent que le bénéfice des colloïdes dépendrait de la précocité de leur administration pour corriger l'hypovolémie, au moment où les patients ont une insuffisance circulatoire grave. La randomisation dans un essai induit un

délai, et les patients ont en général déjà été remplis avant d'arriver en réanimation. Cela est retrouvé dans tous les essais, y compris « CRISTAL », puisque environ 50 % des patients étaient remplis avant inclusion. La meilleure méthode pour s'affranchir de ce délai d'inclusion et pour évaluer l'utilisation des colloïdes dans la « vraie vie » est la réalisation d'études de cohorte dans lesquelles les effets du remplissage peuvent être jugés à une phase très précoce de la réanimation. Plusieurs études de cohorte ont évalué l'impact des colloïdes administrés avant et durant le séjour en réanimation sur la fonction rénale et la survie des patients. Dans les études ayant recueilli les facteurs de risque d'IRA permettant un ajustement adéquat et ayant un suivi suffisant des patients, une sur incidence d'IRA avec l'utilisation des HEA est retrouvée ainsi qu'une surmortalité dans certaines de ces études [26,28,59–61]. Les auteurs de l'étude 6S ont publié une analyse de sous-groupes dans laquelle aucun bénéfice sur la mortalité n'a été retrouvé chez les patients les plus graves ou remplis le plus précocement par un HEA [62]. Il faut également souligner que l'administration très précoce d'un colloïde hyperoncotique, comme le sont les HEA, majore le risque d'insuffisance rénale et qu'il faut corriger toute déshydratation, très fréquente au cours du sepsis et chez les brûlés, avant perfusion d'HEA [26,63].

De ces données récentes on peut conclure que :

- la toxicité des HEA est un effet de classe et ne dépend pas de ses caractéristiques ;
- cette toxicité n'est pas spécifique des patients septiques et est retrouvée chez des patients peu sévères de réanimation ;
- l'apparition des effets délétères ne semble pas prévenue par le respect des volumes recommandés par les firmes ;
- les données de l'étude « CRISTAL » ne sont pas suffisamment solides pour contredire à elles seules les résultats des essais précédents.

Ce que l'on attend d'un remplissage par un HEA, dont le coût est supérieur à celui des cristalloïdes, est une amélioration du pronostic des patients. Aucune synthèse de la littérature ne permet de démontrer cela ni en réanimation ni en médecine périopératoire.

Bénéfice/risque des HEA : 20 ans de controverse avant d'aboutir à leur interdiction en réanimation

Durant plus de 20 ans, les mises sur le marché successives des différentes générations d'HEA ont entretenu le doute sur le fait que la toxicité de cette famille de colloïde soit liée à leurs caractéristiques et non à la classe médicamenteuse dans son ensemble. Ce doute a également persisté du fait de la publication itérative d'études concluant à la sécurité d'utilisation des HEA. Ces études, principalement réalisées en

contexte chirurgical, sont de qualité méthodologique insuffisante pour permettre de conclure [64]. Plusieurs d'entre elles comparent un HEA 130/0,4–0,42 à un HEA plus ancien dont on sait maintenant qu'ils ont la même toxicité. Leur faible puissance, en outre, et le suivi très court des patients ne permettent aucune conclusion. La plupart ne rapportent en effet aucun événement indésirable. Certaines études publiées par Joachim Boldt, montrant toutes la sécurité des HEA, se sont même avérées frauduleuses et ont été rétractées [65]. Ces études ont eu un impact sur les conclusions des analyses systématiques de la littérature, car leur inclusion ou non dans les méta-analyses modifiaient leurs résultats [65,66]. Sans les publications de Boldt, la surmortalité liée aux HEA devenait, en effet, significative [54].

Alors que les données sur la toxicité des HEA et l'absence d'évidence sur leur supériorité par rapport aux cristalloïdes auraient dû remettre rapidement en question leur utilisation, leur mise sur les marchés et leur consommation se sont étendues. Les HEA sont devenus les colloïdes les plus utilisés dans beaucoup de pays [67]. Durant toutes ces années, la publication de revues systématiques sur les HEA de troisième génération n'a cessé d'augmenter [68]. Une analyse méthodologique de toutes ces revues montre bien l'impact du marketing des fabricants. En effet, la qualité de ces revues et les messages délivrés dépendent étroitement de l'indépendance de leurs auteurs [68].

La FDA et l'EMA viennent de réévaluer le ratio bénéfice/risque des HEA au vu des nouvelles données sur les solutions de troisième génération. Ces deux agences ont conclu que les HEA ne doivent plus être utilisés en réanimation [46,69]. Dans un premier temps, le comité de pharmacovigilance de l'EMA avait même recommandé de retirer les HEA du marché européen en juin 2013 [70]. Beaucoup d'experts et de sociétés savantes en Europe et en France ont pris position contre ce retrait [49,71–73]. Sans attendre la fin du processus réglementaire européen, le Royaume-Uni, poussé par les sociétés savantes d'anesthésie et de réanimation, a lui pris le parti de retirer les HEA de son marché dès le mois de juin [74]. Les firmes pharmaceutiques ont exercé leur droit et ont fait appel de la recommandation de l'EMA. Un deuxième processus de réévaluation a donc été réalisé prenant en compte les nouvelles données de l'étude « CRISTAL ». Le 11 octobre 2013, le comité de pharmacovigilance de l'EMA a rendu ses nouvelles conclusions qui ne mentionnent plus le retrait des HEA mais recommandent des restrictions d'usage très sévères ainsi qu'une surveillance prolongée de la fonction rénale des patients qui auront reçu un HEA. L'unique situation clinique dans laquelle l'utilisation d'un HEA reste possible est le choc hémorragique lorsqu'un cristalloïde ne suffit pas, les HEA ne devant être alors utilisés qu'à la phase toute initiale, sans dépasser 24 heures. La justification de ce changement de conclusion n'a pas été rendue publique et n'est pas claire [75]. Elle ne semble pas basée sur de nou-

velles données dans le choc hémorragique justifiant la persistance d'une indication potentielle dans cette situation. Ces nouvelles recommandations ont immédiatement été relayées par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) (Tableau 3) [76]. Le processus réglementaire européen n'est, à ce jour, pas encore terminé. Les conclusions de la pharmacovigilance n'ont pas été entérinées à l'unanimité par le comité d'harmonisation des procédures de l'EMA (CMDh). En l'absence de consensus, la décision finale doit être rendue par la commission européenne pour être applicable à tous les pays membres.

Malgré des restrictions d'usage très sévères, les HEA devraient donc rester à disposition des prescripteurs. Malheureusement, de nombreux exemples montrent l'incapacité des médecins à respecter les recommandations d'usage. Les affaires du Mediator[®], de Diane 35[®] et plus récemment les complications des nouveaux anticoagulants oraux dont les contre-indications ne sont pas respectées en sont l'illustration. Charge aux réanimateurs de faire mieux et de respecter les nouvelles recommandations d'usage des HEA. Comme récemment souligné dans un reportage de la BBC n'hésitant pas à parler de « milliers de morts inutiles » [77], l'histoire des HEA illustre beaucoup de nos failles, et il faut espérer que nous tirions les leçons du passé afin de :

- mettre en place des systèmes de pharmacovigilance adaptés aux problématiques, à la sévérité et à la complexité des patients de réanimation ;
- combattre plus efficacement le marketing agressif ;
- détecter et sanctionner la fraude scientifique plus efficacement ;
- mieux gérer les conflits d'intérêts ;
- mener rapidement des études permettant des conclusions solides lorsqu'un problème de sécurité sanitaire est détecté ;

Tableau 3 Recommandations du comité de pharmacovigilance de l'European Medicines Agency (EMA) sur l'utilisation des hydroxyéthylamidons (HEA) relayées par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) le 11 octobre 2013

– Les solutés à base d'HEA ne doivent plus être utilisés chez les patients atteints de sepsis ou choc septique, chez les patients brûlés et chez les patients graves de réanimation en raison du profil de risques de ces solutés

– Les solutés à base d'HEA peuvent continuer à être utilisés en cas d'hypovolémie causée par une perte sanguine aiguë lorsque l'utilisation des solutés à base de cristalloïdes seule est jugée insuffisante. Dans ce contexte, l'utilisation des HEA devra être limitée à la phase initiale de réanimation, sans dépasser 24 heures de traitement. La fonction rénale des patients traités devra ensuite être surveillée pendant au moins 90 jours

- remettre en question plus facilement le rapport bénéfice/risque d'un produit pharmaceutique déjà disponible sur le marché et appliquer le principe de précaution lorsqu'une alternative existe ;
- savoir remettre en question nos convictions de bienfaisance pour nos patients lorsque les données de la science nous donnent tort.

Conflit d'intérêt : F. Schortgen déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Bayliss WM (1919) Intravenous injections of gum solution in cholera. *Br Med J* 2:450
2. Warren J, Stead E, Merrill A, et al (1944) Chemical, clinical, and immunological studies on the products of human plasma fraction. The treatment of shock with concentrated human serum albumin: a preliminary report. *J Clin Invest* 23:506–9
3. SRLF-SFAR (1997) Remplissage vasculaire au cours des hypovolémies vraies ou relatives. *Réanimation-Urgences* 6:333–41
4. Legendre C, Thervet E, Page B, et al (1993) Hydroxyethylstarch and osmotic-nephrosis-like lesions in kidney transplantation. *Lancet* 342:248–9
5. Cittanova ML, Leblanc I, Legendre C, et al (1996) Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet* 348:1620–2
6. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, et al (2001) Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 357:911–6
7. Thompson WL, Fukushima T, Rutherford RB, et al (1970) Intravascular persistence, tissue storage, and excretion of hydroxyethyl starch. *Surg Gynecol Obstet* 131:965–72
8. Rudowski W, Kostrzevska E (1976) Blood substitutes. *Ann R Coll Surg Engl* 58:115–25
9. Stander S, Bone HG, Machens HG, et al (2002) Hydroxyethyl starch does not cross the blood-brain or the placental barrier but the perineurium of peripheral nerves in infused animals. *Cell Tissue Res* 310:279–87
10. Auwerda JJ, Wilson JH, Sonneveld P (2002) Foamy macrophage syndrome due to hydroxyethyl starch replacement: a severe side effect in plasmapheresis. *Ann Intern Med* 137:1013–4
11. Sirtl C, Laubenthal H, Zumbel V, et al (1999) Tissue deposits of hydroxyethyl starch (HES): dose-dependent and time-related. *Br J Anaesth* 82:510–5
12. Christidis C, Mal F, Ramos J, et al (2001) Worsening of hepatic dysfunction as a consequence of repeated hydroxyethylstarch infusions. *J Hepatol* 35:726–32
13. Leuschner J, Opitz J, Winkler A, et al (2003) Tissue storage of ¹⁴C-labelled hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 and HES 200/0.5 after repeated intravenous administration to rats. *Drugs R D* 4:331–8
14. Parker NE, Porter JB, Williams HJ, et al (1982) Pruritus after administration of hetastarch. *Br Med J (Clin Res Ed)* 284:385–6
15. Bork K (2005) Pruritus precipitated by hydroxyethyl starch: a review. *Br J Dermatol* 152:3–12
16. Stander S, Richter L, Osada N, et al (2013) Hydroxyethyl starch-induced pruritus: clinical characteristics and influence of dose, molecular weight and substitution. *Acta Derm Venereol* doi: 10.2340/00015555-1639. [Epub ahead of print]
17. Dickenmann M, Oettl T, Mihatsch MJ (2008) Osmotic nephrosis: acute kidney injury with accumulation of proximal tubular lysosomes due to administration of exogenous solutes. *Am J Kidney Dis* 51:491–503
18. Pillebout E, Nochy D, Hill G, et al (2005) Renal histopathological lesions after orthotopic liver transplantation (OLT). *Am J Transplant* 5:1120–9
19. Hagne C, Schwarz A, Gaspert A, et al (2009) HAES in der Sepsis: ein Damoklesschwert? *Schweiz Med Forum* 9:304–6
20. Druml W, Polzleitner D, Laggnner AN, et al (1988) Dextran-40, acute renal failure, and elevated plasma oncotic pressure. *N Engl J Med* 318:252–4
21. Kief H, Engelbart K, Arnold G, et al (1968) Vacuolar reabsorption of native and digested gelatin (so-called osmotic nephrosis). *Virchows Arch B Cell Pathol* 1:240–50
22. Bhatt AP, Neppalli VT, Kelley EA, et al (2011) Dextran removal by plasmapheresis in a kidney-pancreas transplant recipient with dextran 40-induced osmotic nephrosis. *Am J Kidney Dis* 57:621–3
23. Schick MA, Isbary TJ, Schlegel N, et al (2009) The impact of crystalloid and colloid infusion on the kidney in rodent sepsis. *Intensive Care Med* 36:541–8
24. Economidou D, Kapoukranidou D, Dimitriadis C, et al (2011) Osmotic nephrosis due to the use of anti-adhesive membrane intraperitoneally. *Nephro Dial Transplant* 26:697–701
25. Economidou D, Stavrinou E, Giamalis P, et al (2011) Acute kidney injury due to osmotic nephrosis following intraoperative placement of an intraperitoneal antiadhesive barrier. *Am J Kidney Dis* 57:304–7
26. Schortgen F, Girou E, Deye N, et al (2008) The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock. *Intensive Care Med* 34:2157–68
27. Schortgen F, Brochard L (2009) Colloid-induced kidney injury: experimental evidence may help to understand mechanisms. *Crit Care* 13:130
28. Bayer O, Reinhart K, Kohl M, et al (2012) Effects of fluid resuscitation with synthetic colloids or crystalloids alone on shock reversal, fluid balance and patient outcomes in patients with severe sepsis: a prospective sequential analysis. *Crit Care Med* 40:2543–51
29. Reinhart K, Perner A, Sprung CL, et al (2012) Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med* 38:368–83
30. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al (2008) Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 358:125–39
31. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al (2012) Hydroxyethyl starch 130/0.4 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 367:124–34
32. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al (2012) Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 367:1901–11
33. Brandt S, Regueira T, Bracht H, et al (2009) Effect of fluid resuscitation on mortality and organ function in experimental sepsis models. *Crit Care* 13:R186
34. De Labarthe A, Jacobs F, Blot F, et al (2001) Acute renal failure secondary to hydroxyethylstarch administration in a surgical patient. *Am J Med* 111:417–8
35. Kumar AB, Suneja M (2012) Hetastarch-induced osmotic nephrosis. *Anesthesiology* 117:647
36. Ebcioğlu Z, Cohen DJ, Crew RJ, et al (2006) Osmotic nephrosis in a renal transplant recipient. *Kidney Int* 70:1873–6
37. Jungheinrich C, Scharpf R, Wargenau M, et al (2002) The pharmacokinetics and tolerability of an intravenous infusion of the new hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%, 500 ml) in mild-to-severe renal impairment. *Anesth Analg* 95:544–51

38. Westphal M, James MF, Kozek-Langenecker S, et al (2009) Hydroxyethyl starches: different products — different effects. *Anesthesiology* 111:187–202
39. Eisenbach C, Schonfeld AH, Vogt N, et al (2007) Pharmacodynamics and organ storage of hydroxyethyl starch in acute hemodilution in pigs: influence of molecular weight and degree of substitution. *Intensive Care Med* 33:1637–44
40. Huter L, Simon TP, Weinmann L, et al (2009) Hydroxyethylstarch impairs renal function and induces interstitial proliferation, macrophage infiltration and tubular damage in an isolated renal perfusion model. *Crit Care* 13:R23
41. Haynes GR (2006) Fluid management in cardiac surgery: is one hydroxyethyl starch solution safer than another? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 20:916–7
42. Brochard L, Schortgen F, Brun-Buisson C, et al (2008) Pour un moratoire sur l'utilisation des hydroxyéthylamidons. *Réanimation* 17:588–91
43. Zarychanski R, Turgeon AF, Fergusson DA, et al (2009) Renal outcomes following hydroxyethyl starch resuscitation: a meta-analysis of randomized trials. *Open Med* 3:e196–e209
44. Guidet B, Martinet O, Boulain T, et al (2012) Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 versus 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study. *Crit Care* 16:R94
45. http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/NewDrugApplicationsNDAs/UCM220167.pdf?bcsi_scan_628cd39dca2568d2=T6nsJ1fMDaQ28ANjTXH30R75RAUCAAAAAb36aCQ=&bcsi_scan_filename=UCM220167.pdf, accédé le 21/10/2013
46. <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/safetyavailability/ucm358271.htm>, accédé le 19/10/2013
47. Hartog CS, Reinhart K (2012) CRYSTMAS study adds to concerns about renal safety and increased mortality in sepsis patients. *Crit Care* 16:454
48. Haase N, Wetterslev J, Winkel P, et al (2013) Bleeding and risk of death with hydroxyethyl starch in severe sepsis: post-hoc analyses of a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 39:2126–34
49. Meybohm P, Van Aken H, De Gasperi A, et al (2013) Re-evaluating currently available data and suggestions for planning randomised controlled studies regarding the use of hydroxyethylstarch in critically ill patients: a multidisciplinary statement. *Crit Care* 17:R166
50. Patel A, Waheed U, Brett SJ (2013) Randomised trials of 6% tetrastarch (hydroxyethyl starch 130/0.4 or 0.42) for severe sepsis reporting mortality: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 39:811–22
51. Mutter TC, Ruth CA, Dart AB (2013) Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev* 7:CD007594
52. Haase N, Perner A, Hennings LI, et al (2013) Hydroxyethyl starch 130/0.38–0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 346:f839
53. Gattas DJ, Dan A, Myburgh J, et al (2013) Fluid resuscitation with 6% hydroxyethyl starch (130/0.4 and 130/0.42) in acutely ill patients: systematic review of effects on mortality and treatment with renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 39:558–68
54. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, et al (2013) Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 309:678–88
55. Perel P, Roberts I, Ker K (2013) Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD000567
56. Annane D, Siami S, Jaber S, et al (2013) Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA* 310:1809–17
57. http://clinicaltrials.gov/archive/NCT00318942/2007_05_09/changes, accédé le 21/10/2013
58. The SAFE Study Investigators (2004) A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 350:2247–56
59. Nisula S, Kaukonen KM, Vaara ST, et al (2013) Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive Care Med* 39:420–8
60. Rioux JP, Lessard M, De Bortoli B, et al (2009) Pentastarch 10% (250 kDa/0.45) is an independent risk factor of acute kidney injury following cardiac surgery. *Crit Care Med* 37:1293–8
61. Winkelmayer WC, Glynn RJ, Levin R, et al (2003) Hydroxyethyl starch and change in renal function in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Kidney Int* 64:1046–9
62. Muller RG, Haase N, Wetterslev J, et al (2013) Effects of hydroxyethyl starch in subgroups of patients with severe sepsis: exploratory post-hoc analyses of a randomised trial. *Intensive Care Med* 39:1963–71
63. Bechir M, Puhon MA, Neff SB, et al (2010) Early fluid resuscitation with hyperoncotic hydroxyethyl starch 200/0.5 (10%) in severe burn injury. *Crit Care* 14:R123
64. Hartog CS, Kohl M, Reinhart K (2011) A systematic review of third-generation hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) in resuscitation: safety not adequately addressed. *Anesth Analg* 112:635–45
65. Wise J (2013) Boldt: the great pretender. *BMJ* 346:f1738
66. Antonelli M, Sandroni C (2013) Hydroxyethyl starch for intravenous volume replacement: more harm than benefit. *JAMA* 309:723–4
67. Finfer S, Liu B, Taylor C, et al (2010) Resuscitation fluid use in critically ill adults: an international cross-sectional study in 391 intensive care units. *Crit Care* 14:R185
68. Hartog CS, Skupin H, Natanson C, et al (2012) Systematic analysis of hydroxyethyl starch (HES) reviews: proliferation of low-quality reviews overwhelms the results of well-performed meta-analyses. *Intensive Care Med* 38:1258–71
69. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Hydroxyethyl_starch-containing_solutions/human_referral_prac_000012.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f accédé le 21/10/2013
70. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Solutions_for_infusion_containing_hydroxyethyl_starch/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500144448.pdf, accédé le 21/10/2013
71. Vincent JL, Kellum JA, Shaw A, et al (2013) Should hydroxyethyl starch solutions be totally banned? *Crit Care* 17:193
72. Chappell D, Jacob M (2013) Hydroxyethyl starch - the importance of being earnest. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 21:61
73. Godet G, Girard C, Guidet B, et al (2013) Hydroxyethylstarches and renal failure: to keep the reason is a necessity. *Ann Fr Anesth Reanim* 32:535–8
74. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON286974>, accédé le 21/10/2013
75. Bion J, Bellomo R, Myburgh J, et al (2013) Hydroxyethyl starch: putting patient safety first. *Intensive Care Med* [Epub ahead of print]
76. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Medicaments-contenant-le-facteur-VIII-octocog-alpha-medicaments-contenant-de-l-hydroxyethylamidon-medicaments-contenant-de-valproate-les-contraceptifs-hormonaux-combines-cabazitaxel-Jevatana-Retour-d-information-sur-le-PRAC>, accédé le 19/10/2013
77. <http://www.bbc.co.uk/programmes/b038hfr4> accédé le 19/10/2013