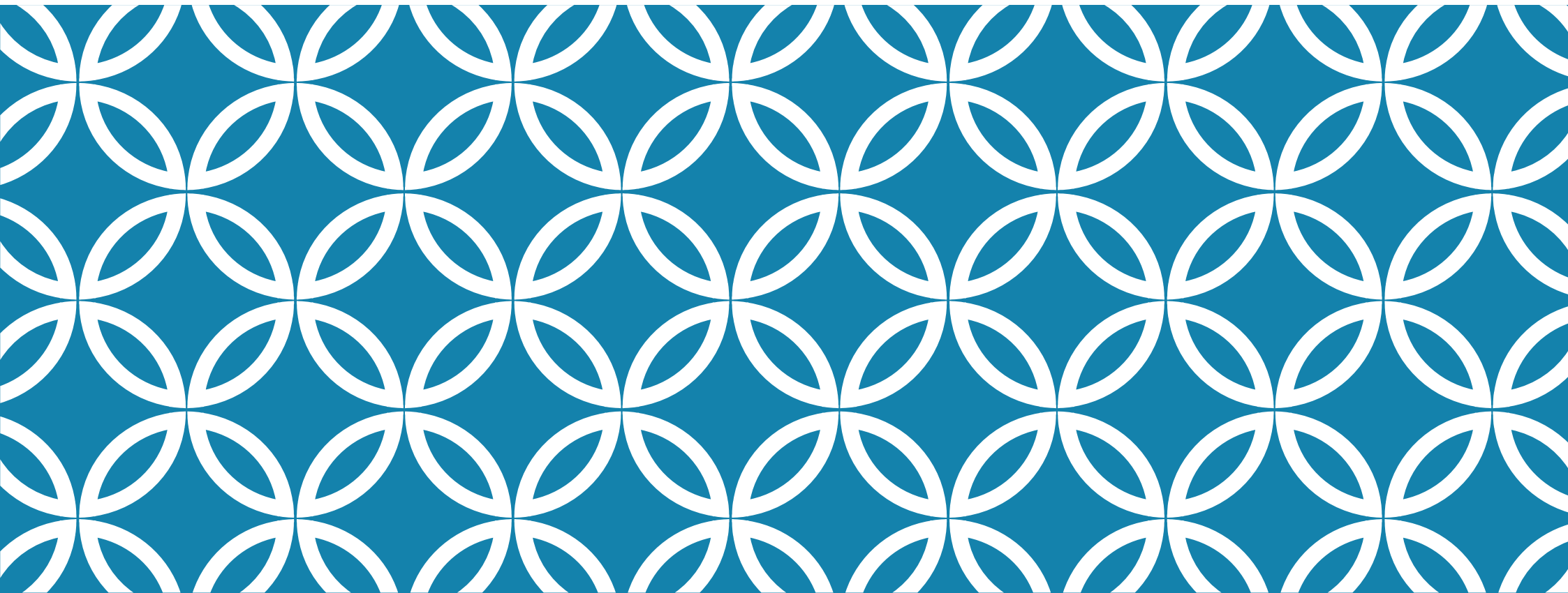




SUBSTITUTS DU PLASMA ET CRITÈRES DE CHOIX DU PRIMING EN CEC ADULTE

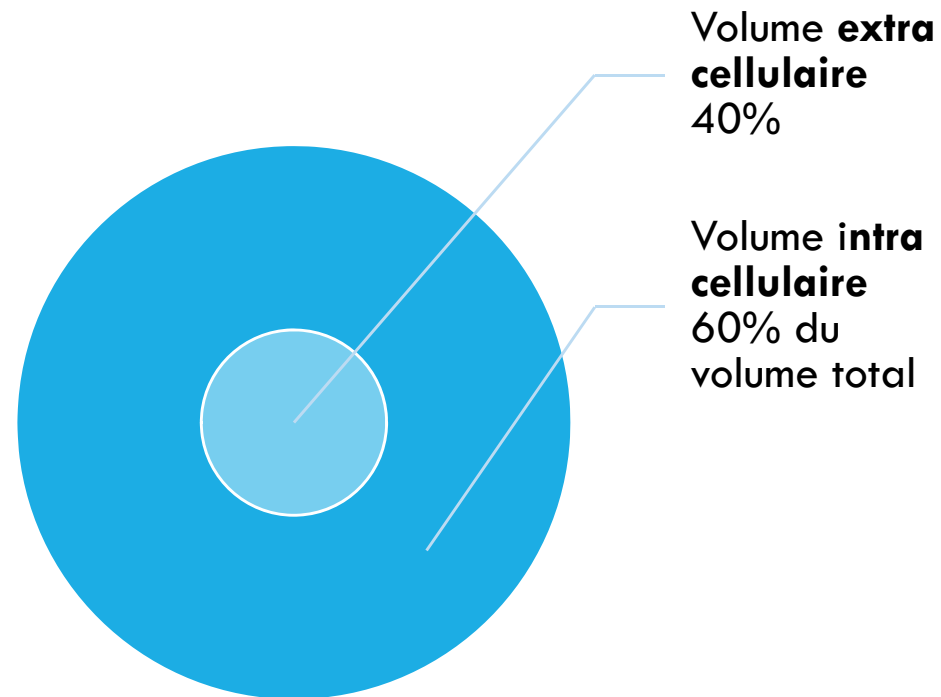
G. BARDONNEAU

Praticien hospitalier SAR cardio-
vasculaire Hôpital Haut-Lévêque

PLAN

- Physiologie
- Impact du priming
- Rétropriming
- Cristalloïdes
- Colloïdes
- Conclusion

COMPARTIMENTS LIQUIDIENS DE L'ORGANISME



PHYSIOLOGIE

Les secteurs intra et extra cellulaire sont séparés par la membrane cellulaire

Les mouvements liquidiens intra/extracellulaires dépendent de l'osmolarité/tonicité

L'osmolarité correspond au nombre d'osmoles par litre de solution

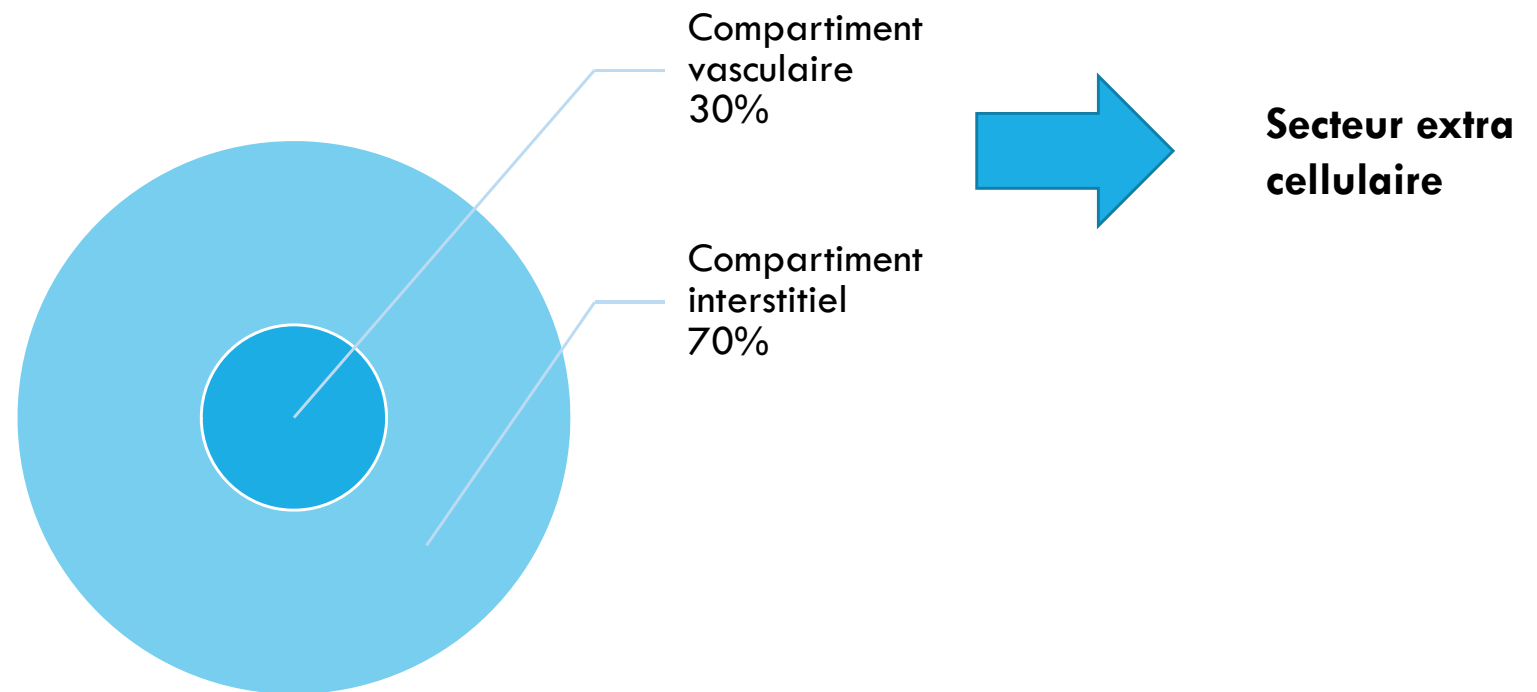
La tonicité se définit par rapport à une cellule, elle ne se mesure pas

- Hypotonique l'eau rentre dans la cellule
- Isotonique, le volume de la cellule ne varie pas (environ 300 mosmol/l)
- Hypertonique l'eau sort de la cellule



L'objectif de notre priming/soluté de remplissage est d'atteindre le secteur extra cellulaire. Il devra donc être au moins isotonique++

COMPARTIMENTS LIQUIDIENS DE L'ORGANISME



PHYSIOLOGIE

Les échanges entre les compartiments plasmatique et interstitiel sont régis par la théorie de Starling

Les échanges liquidiens ont lieu par diffusion, selon des gradients de pression hydrostatique et osmotique

Description réalisée en 1896

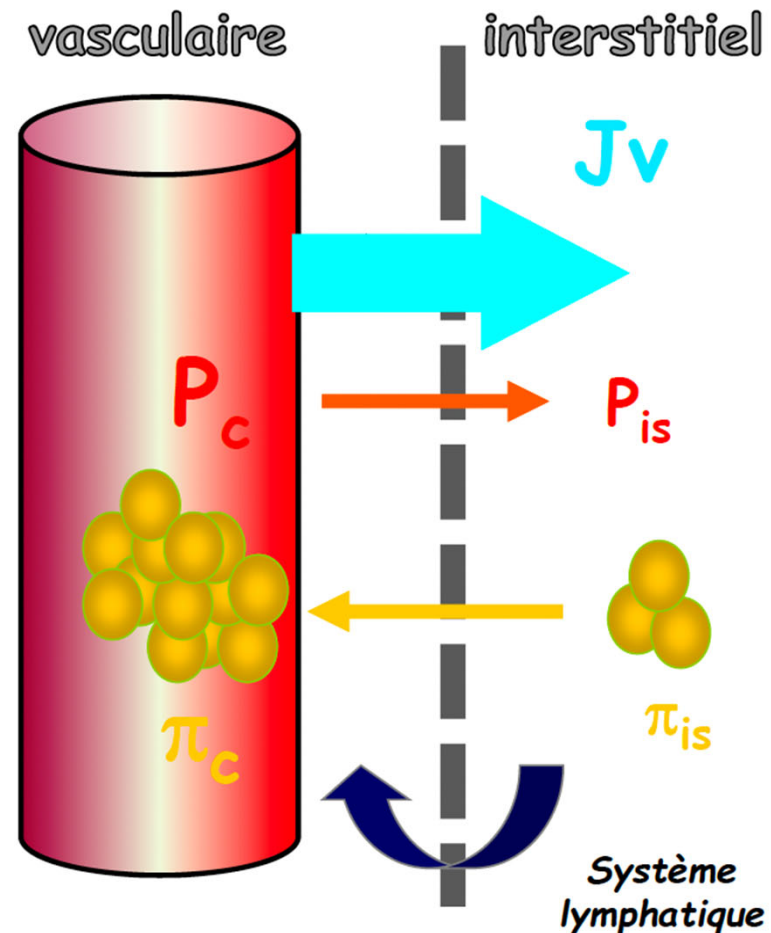
Echanges dépendants de l'équilibre entre la différence de pression hydrostatique et la différence de pression oncotique des secteurs vasculaire et interstitielle

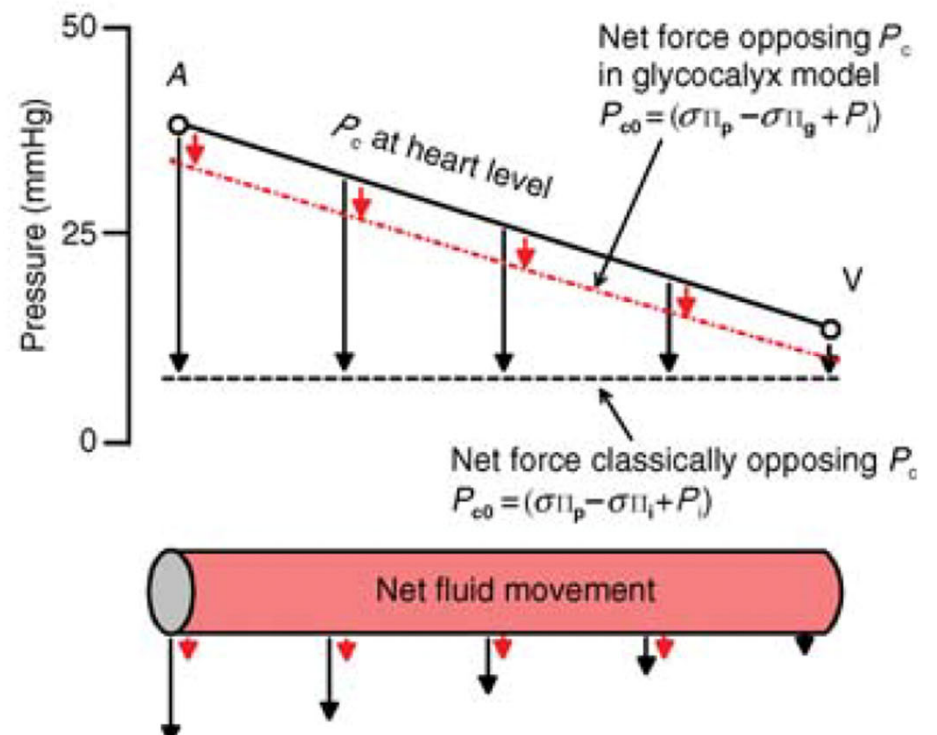
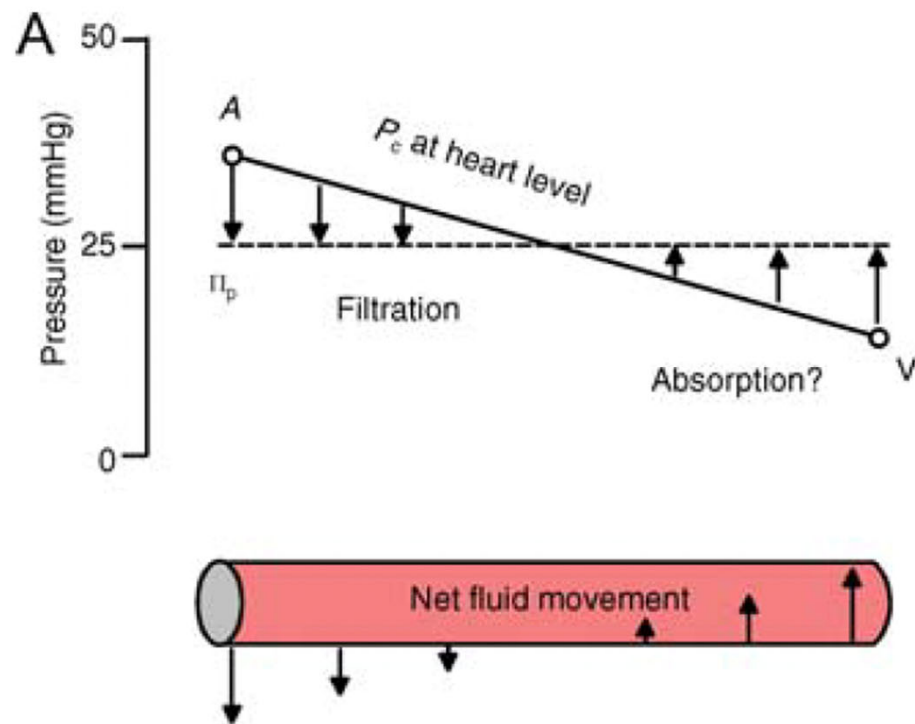
Modèle ancien, actuellement révisé++

$$J_v \text{ (Equation de Starling)} = L_p \cdot A [(P_c - P_{is}) - \sigma (\pi_c - \pi_{is})]$$

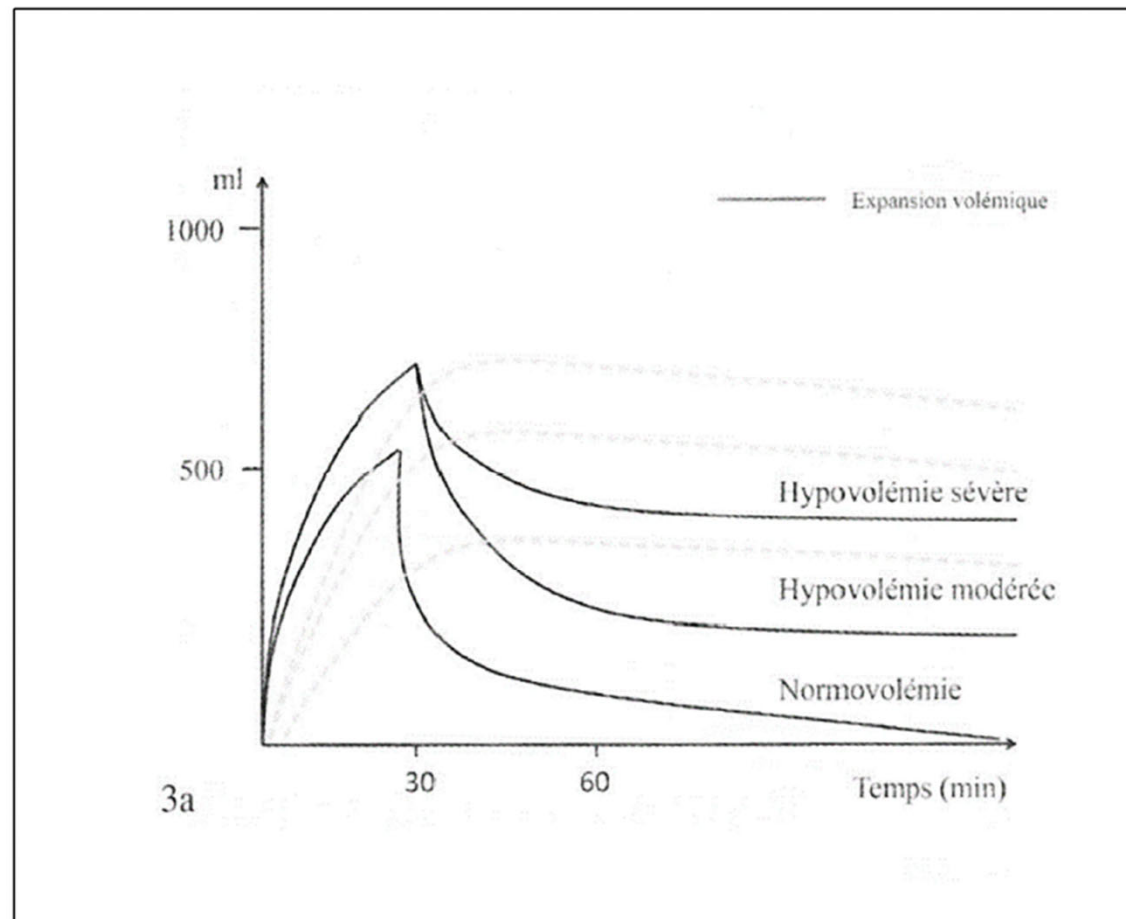


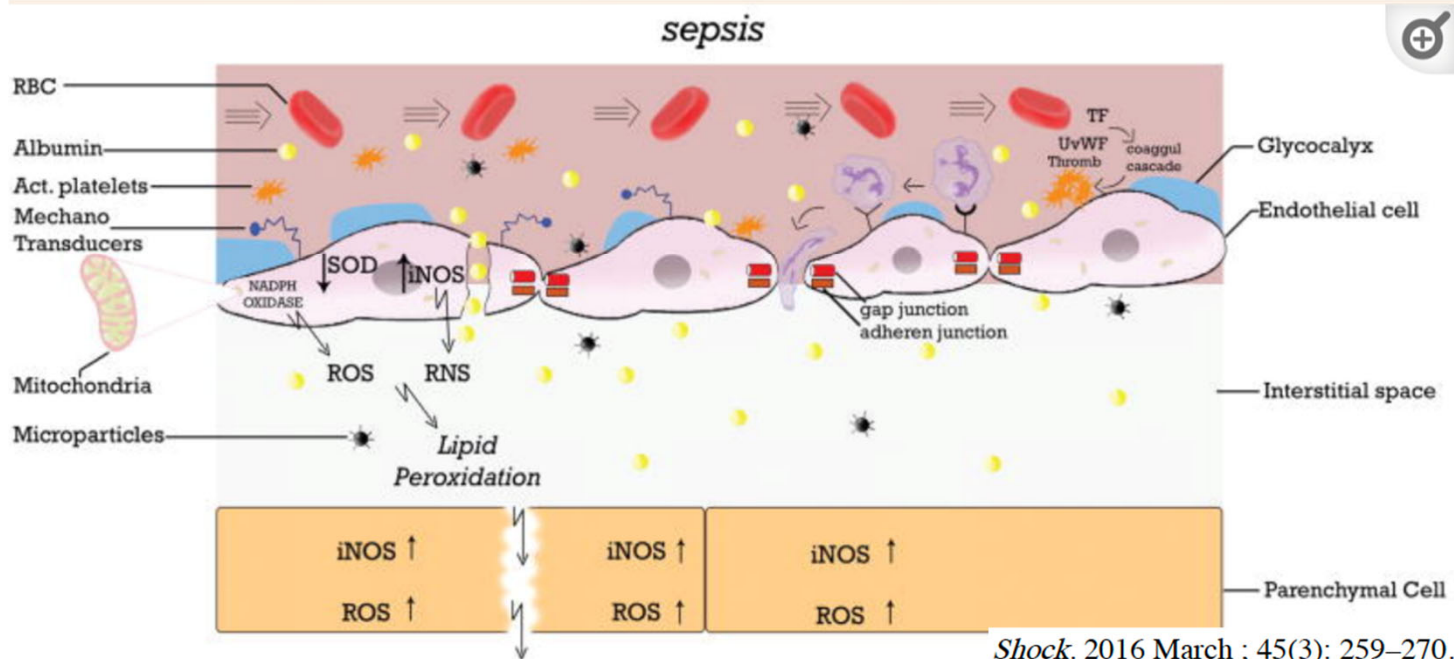
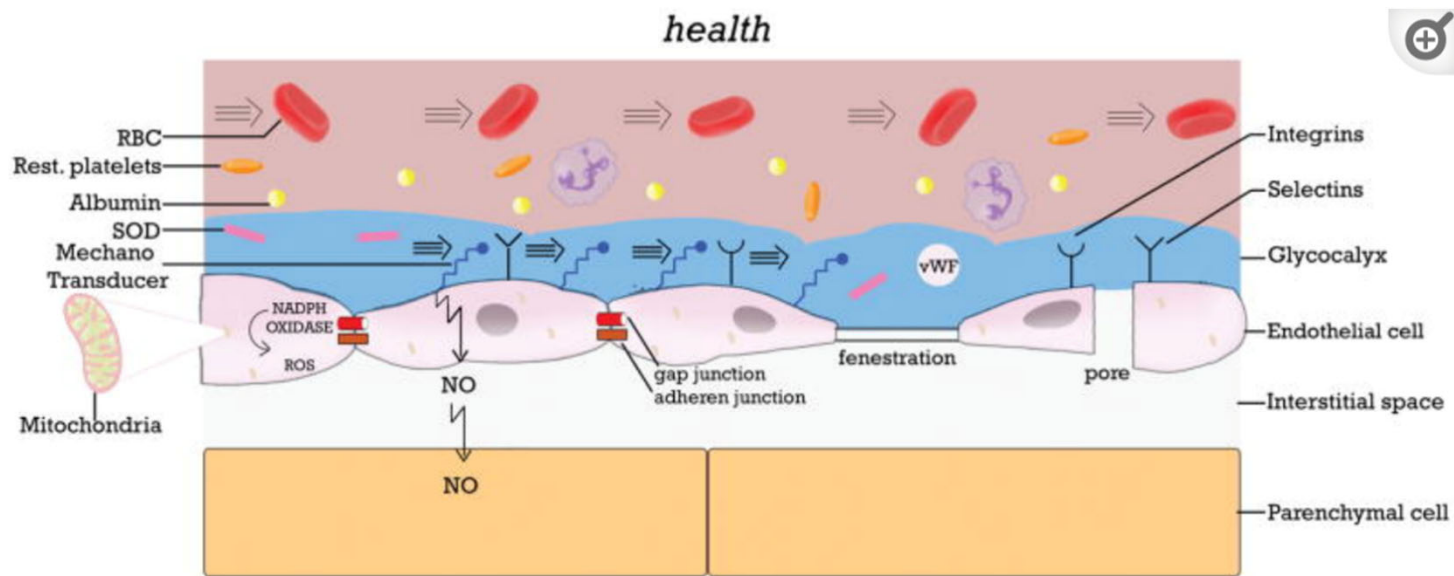
- J_v , le flux hydrique
- L_p , conductivité hydraulique de la membrane (perméabilité)
- A , surface endothéliale d'échange
- $P_c - P_{is}$, gradient de **pression hydrostatique** entre capillaire (P_c) et secteur interstitiel (P_{is})
- $\pi_c - \pi_{is}$, **gradient de pression osmotique** des protéines (pression oncotique) entre le capillaire et le secteur interstitiel





Pouvoir d'expansion volumique des cristalloïdes dépend de l'état volémique du patient





Le sepsis mais également l'inflammation va « laver » le glycocalyx
Cela va avoir pour effet d'augmenter ++ la perméabilité capillaire, la libération de radicaux libre, d'augmenter la production de NO...

PRIMING?

Correspond au liquide d'amorçage de la CEC

Volume variable selon le type de circuit choisi

Entre 800 et 1500ml, soit 25 à 35% du volume circulant total

Impact important sur :

- Hémodilution
- Coagulation
- Surcharge volémique
- ...

CALCUL DU VOLUME SANGUIN/PLASMATIQUE

Evaluation du volume sanguin total:

Homme: $0,075 * \text{Poids}$

Femme: $0,07 * \text{Poids}$

Evaluation du volume plasmatique (hors
hématies)

Homme: $0,075 * \text{poids} * 1 - \text{Hct}$

Femme: $0,07 * \text{poids} * 1 - \text{Hct}$

IMPACT DU PRIMING SUR L'HÉMATOCRITE

Patiente de 50 kg ayant une hématocrite de départ de 33%

Doit bénéficier d'une CEC, le priming est de 900ml.

Quel sera son hématocrite après départ en CEC?

IMPACT DU PRIMING SUR L'HÉMATOCRITE

$$\text{Hématocrite sous CEC} = \text{Hct} \times \frac{\text{VST}}{\text{VST} + \text{priming}}$$

Chez notre patiente:

$$\text{VST} = 0,07 \times 50 = 3,5\text{l}$$

$$\text{VST} + \text{priming} = 4,4\text{l}$$

$$\text{Hct en CEC} = \text{Hct} \times \frac{3,5}{4,4} = 26-27\%$$

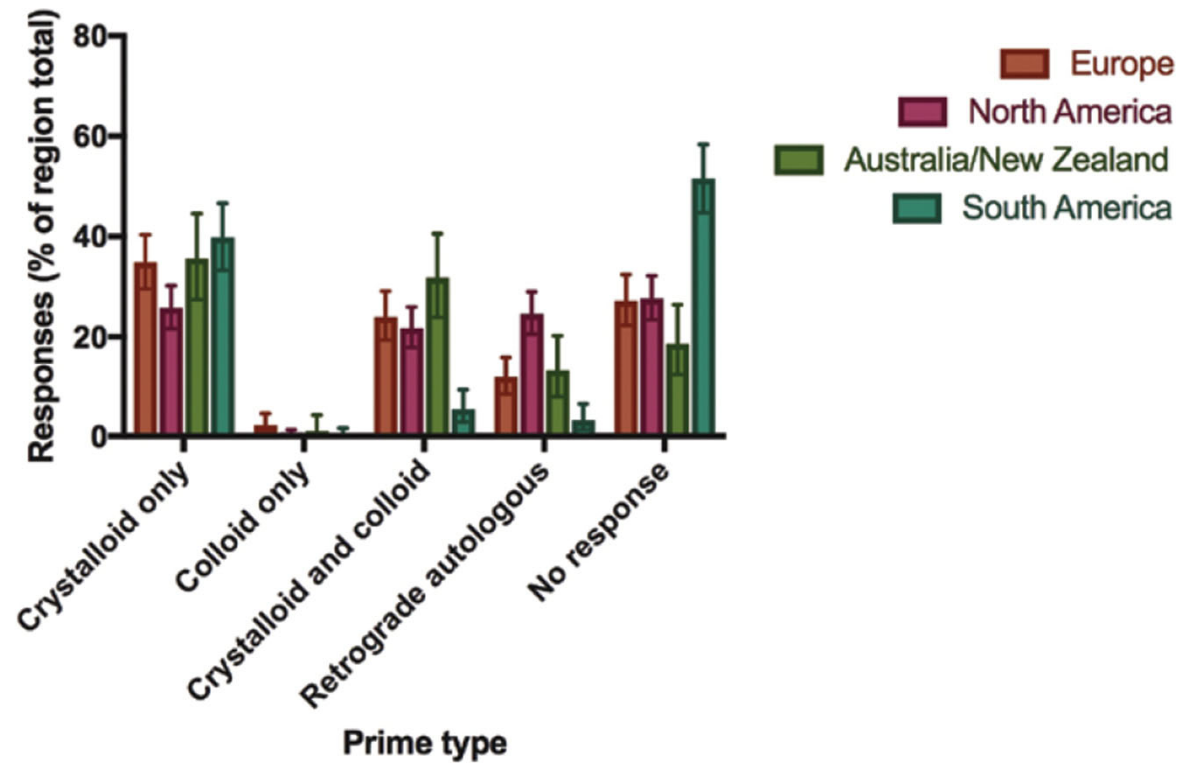
QUE DISENT LES RECOMMANDATIONS?

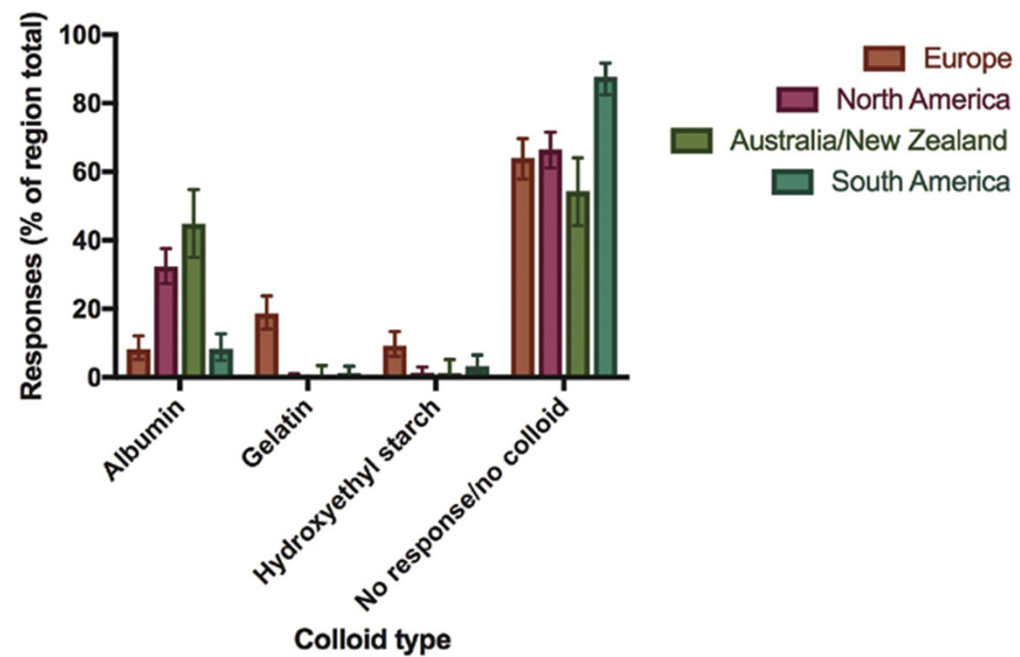
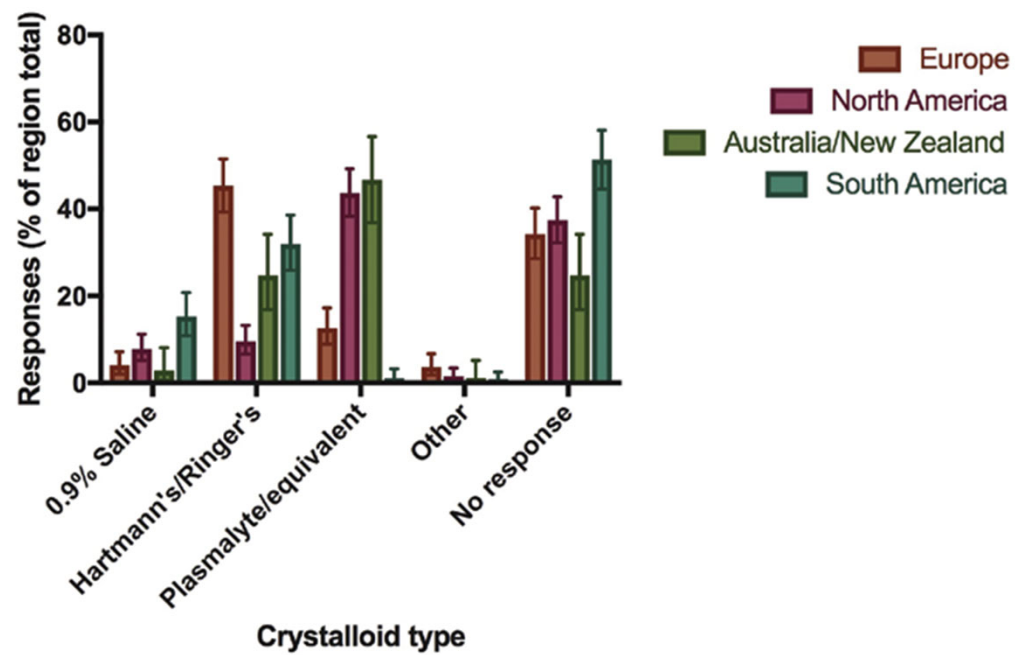
Recommendations for priming volume in the cardiopulmonary bypass circuit

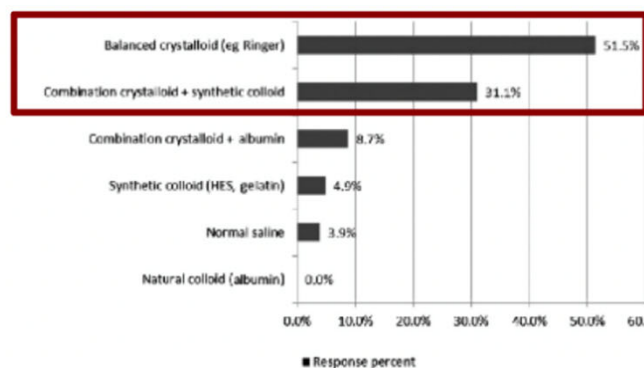
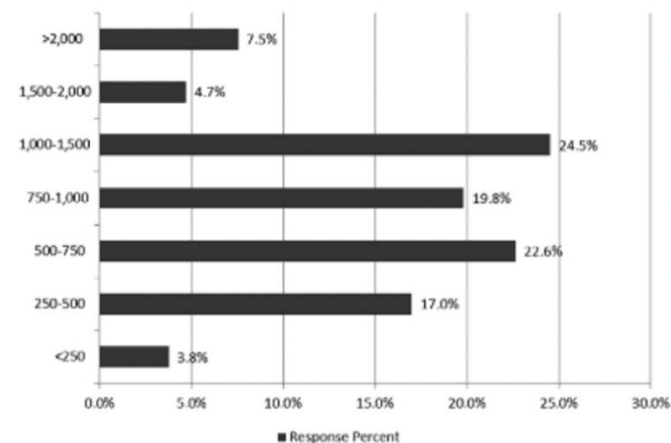
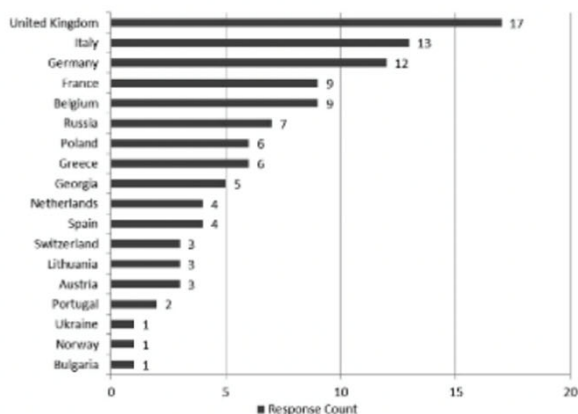
Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
The use of modern low-molecular-weight starches in priming and non-priming solutions to reduce bleeding and transfusions is not recommended.	III	C	
Retrograde and antegrade autologous primings are recommended as part of a blood conservation strategy to reduce transfusions.	I	A	[154-156]

- Pas de soluté clairement recommandé
- HES déconseillés
- Mannitol déconseillé
- Intérêt de réduire au maximum le volume de priming
- Rétropriming++

QUE FONT LES AUTRES EN PRATIQUE?

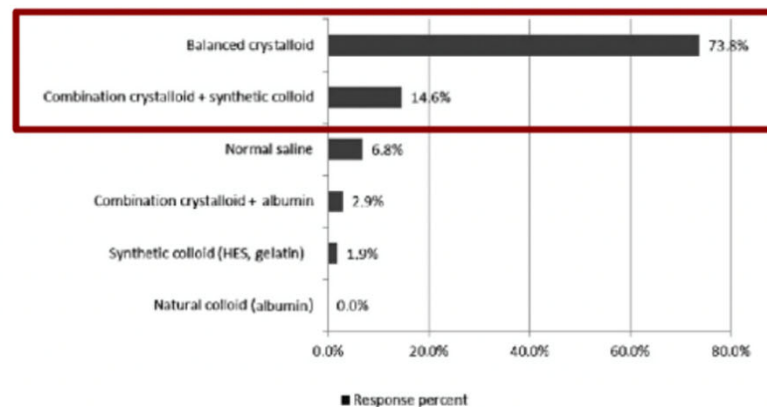






Fluids for CPB priming

In those who used colloids, gelatin was the most frequently used colloid for CPB priming (48%), HES (24%), 5% albumin (18%) and 20% albumin 10%. If colloids were used, gelatin was the preferred type compared with HES and albumin (60% vs 24% vs 16%)



Fluids for intraoperative management

If colloids were used, gelatin was the preferred type compared with HES and albumin (60% vs 24% vs 16%)

Avant de réfléchir au choix du priming, il convient de diminuer au maximum le volume de ce priming+++

Discussion avec perfusionniste sur:

- Choix du type de circuit (6f, 9f), ligne veineuse en 3/8^{ème}
- Longueur du tubing ++ (environ 200ml/m de tubing)
- Vider l'excédent de priming après débullage
- Réaliser un rétro priming++

RETRO PRIMING

Deux façons de faire:

- Via la canule artérielle, permet de récupérer environ 250ml (tubing artériel)
- Via la canule veineuse, permet de récupérer jusqu'à 1 000ml (circuit complet)

Problème de la tolérance du priming selon volémie initiale du patient.

Patient en trendelenburg, en prenant sans temps, éventuellement avec faible dose de noradrénaline pour recrutement du secteur veineux.

Hofmann et al. *Journal of Cardiothoracic Surgery* (2018) 13:50
<https://doi.org/10.1186/s13019-018-0739-0>

Journal of
Cardiothoracic Surgery

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Positive impact of retrograde autologous priming in adult patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial



Table 3 Multivariable logistic regression analysis for intraoperative blood transfusion

Variables	Multivariable Logistic Regression		
	OR	95%-CI	p
BMI (kg/m ²)	0.99	0.84–1.16	0.88
Baseline Hct (%)	0.75	0.62–0.91	0.003
Non-RAP	6.93	1.34–35.74	0.02

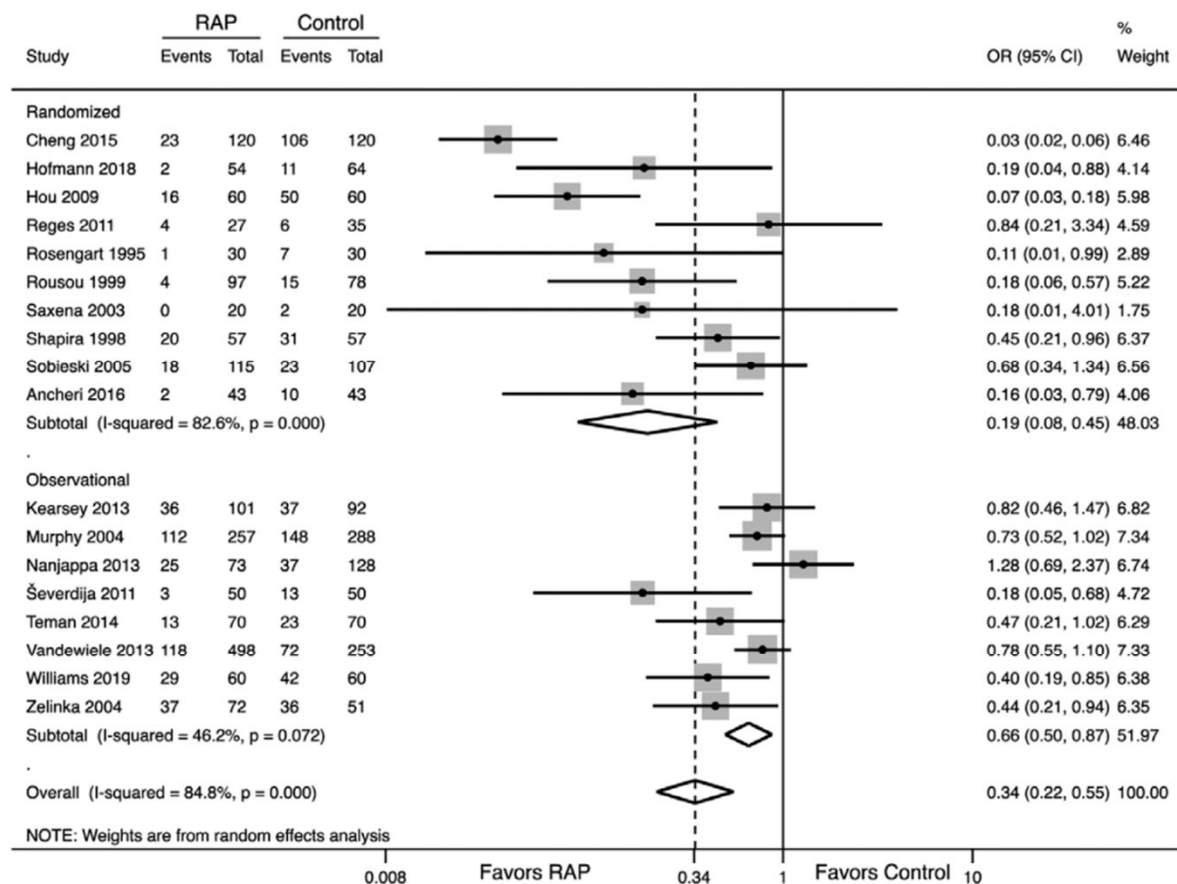
OR Odds Ratio, 95%-CI 95%- confidence interval for OR, BMI body mass index, Hct hematocrit, RAP retrograde autologous priming

Table 4 Multivariable logistic regression analysis for in-hospital blood transfusion

Variables	Multivariable Logistic Regression		
	OR	95%-CI	p
BMI (kg/m ²)	1.26	1.11–1.42	0.0004
Baseline Hct (%)	0.62	0.52–0.75	< 0.0001
Blood loss 12 h post-op. (mL)	1.01	1.002–1.01	0.008
Non-RAP	3.38	1.13–10.12	0.03

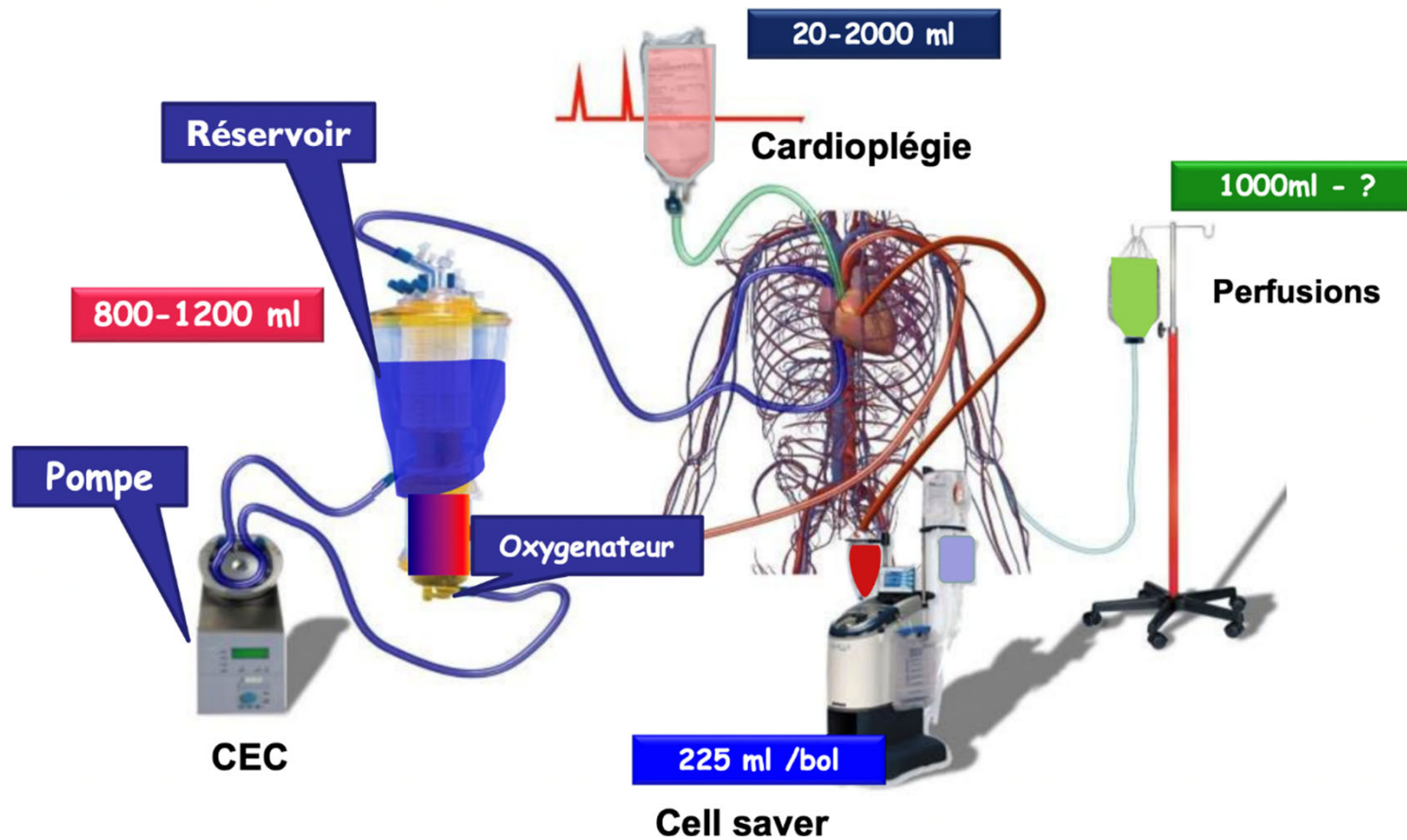
OR Odds Ratio, 95%-CI 95%- confidence interval for OR, BMI body mass index, Hct hematocrit, RAP retrograde autologous priming

Retrograde Autologous Priming in Cardiac Surgery: Results From a Systematic Review and Meta-analysis



**CHOIX DU SOLUTÉ DE PRIMING QUAND ON NE
FAIT PAS DE RÉTRO PRIMING?**

PRIMING, MAIS PAS QUE...



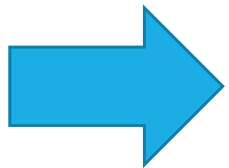
CAHIER DES CHARGES DE NOTRE PRIMING

- Préservation de la pression colloïdo-osmotique
- Pouvoir d'expansion au moins isovolémique
- Peu d'effet sur l'hémostase
- Préservation de l'équilibre acide-base
- Non allergisant
- Coût minime

SOLUTÉS

Les solutés glucosés...

Diffusion dans tous les compartiments de l'organisme.



Ne peuvent se substituer au plasma ++



TYPES DE SOLUTÉS DISPONIBLE

CRISTALLOIDES	COLLOIDES
NACL 0,9%	<u>Naturel:</u> Albumine 4%, 5%, 20%
Ringer lactate	<u>De synthèse:</u> Gélatines HEA
Plasmalyte	
Isofundine	

CRISTALLOÏDES

Balancés

	Plasma	Isofundine®	Ringer Lactate	Plasma-Lyte A®	NaCl 0,9 %
Na ⁺ (mmol/l)	142	145	130	140	154
Cl ⁻ (mmol/l)	103	127	108	97	154
K ⁺ (mmol/l)	4	4	4	5	0
Ca ²⁺ (mmol/l)	2,4	2,5	0,9	0	0
Mg ²⁺ (mmol/l)	1,2	1	0	3	0
Lactate (mmol/l)	0	0	28	0	0
Acétate (mmol/l)	0	24	0	27	0
Gluconate	0	0	0	23	0
Malate (mmol/l)	0	5	0	0	0
Bicarbonate (HCO ₃ ⁻) (mmol/l)	24	0	0	0	0
Osmolarité (mOsm/l)	285	304	277	295	308

NACL 0,9% VS SOLUTIONS BALANCÉS?

Le NaCl à 0,9% entraîne une acidose hyperchlorémique lorsqu'il est utilisé en grande quantité.

Cette acidose serait responsable de nombreux maux...

- Insuffisance rénale par vasoconstriction de l'artère afférente
- Dysfonction immunitaire
- Dysfonction gastro intestinale
- ...

SOLUTÉS BALANCÉS

Famille de solutés cristalloïdes dont la concentration ionique se rapproche de celle du plasma.

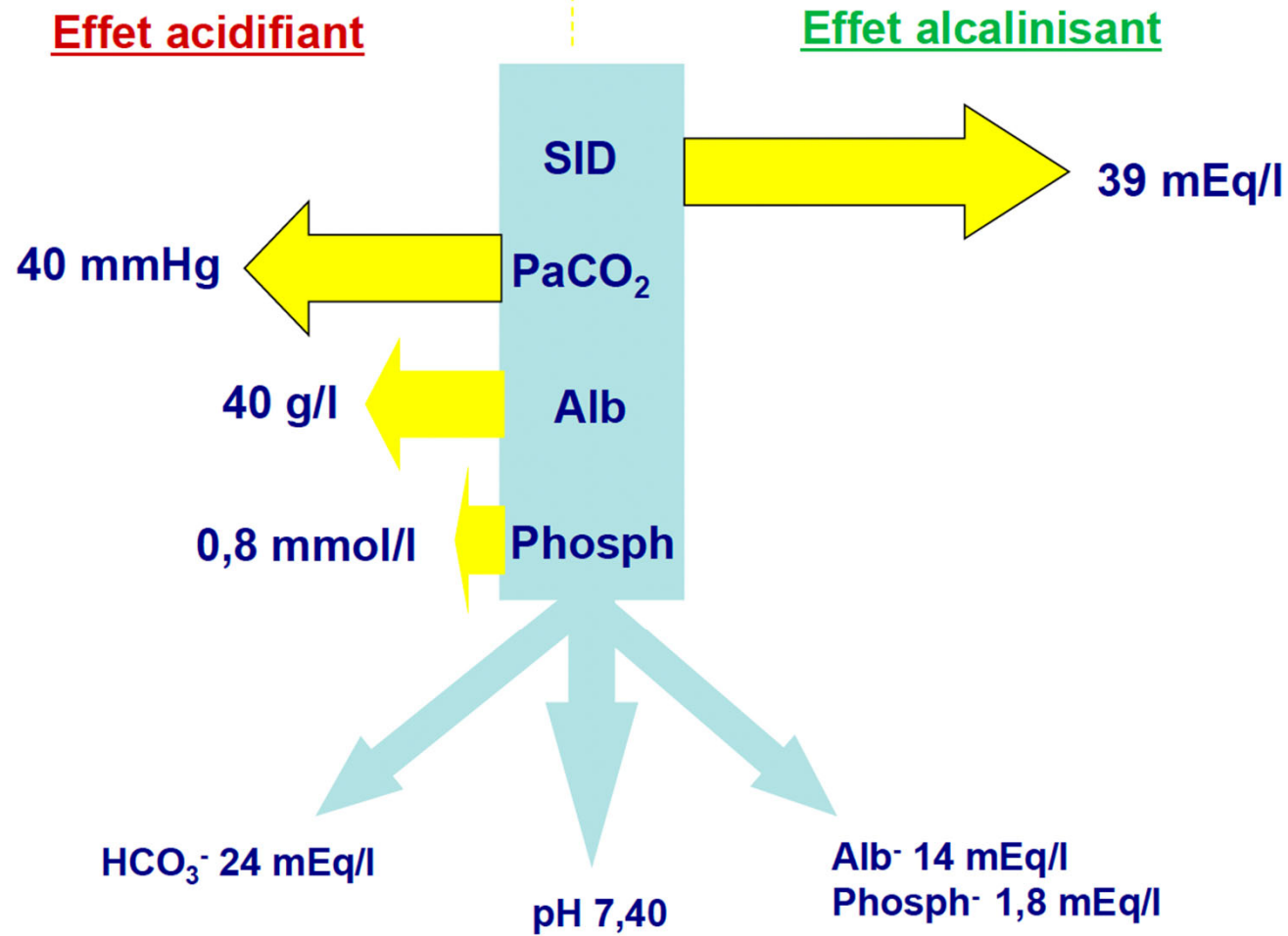
Réduction de la concentration de Chlore par l'emploi de tampons.

Ces tampons sont des anions.

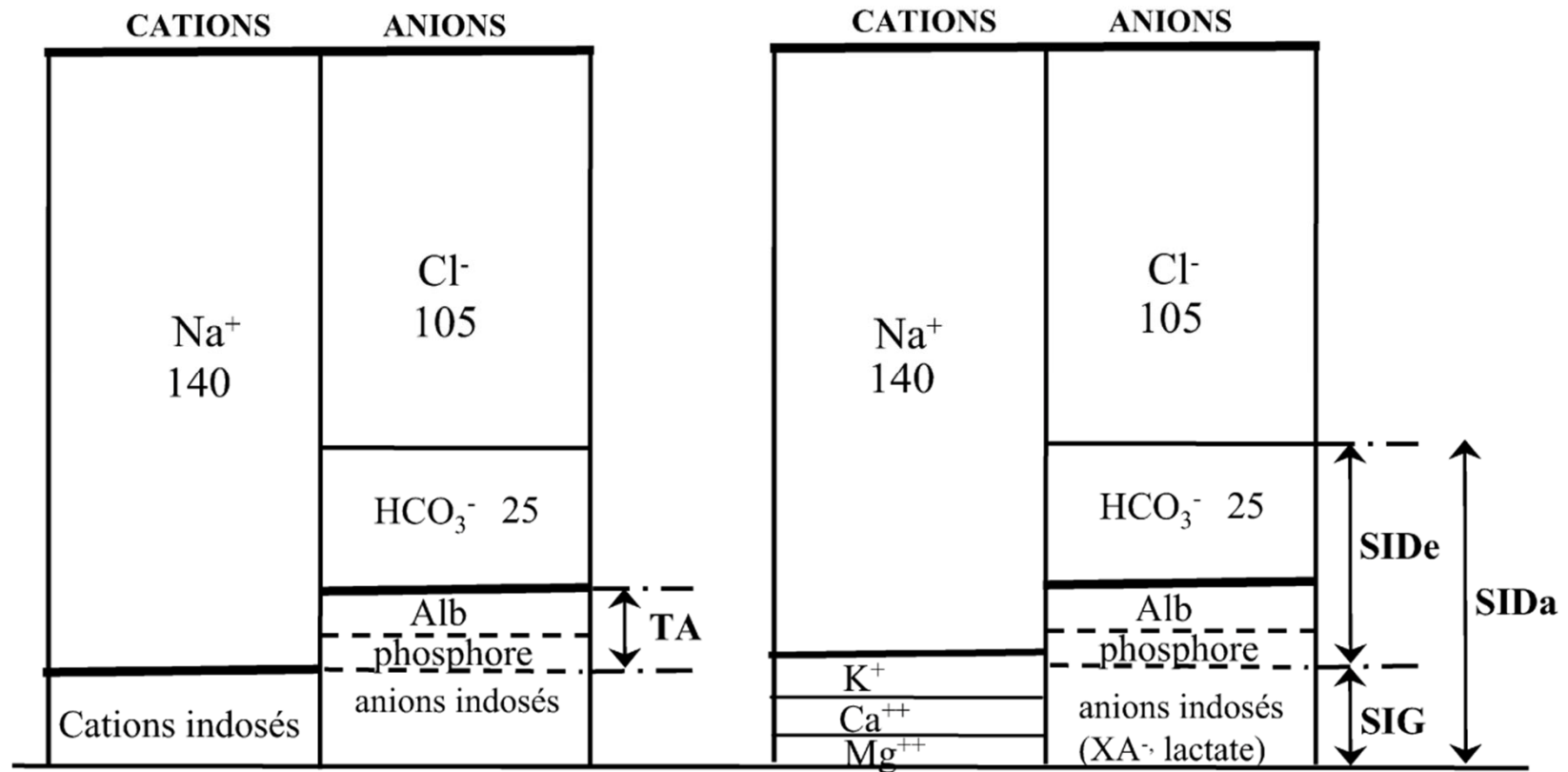
Initialement le HCO_3^- a été proposé, mais pose des problème de stabilité, nécessité de contenant en verre...

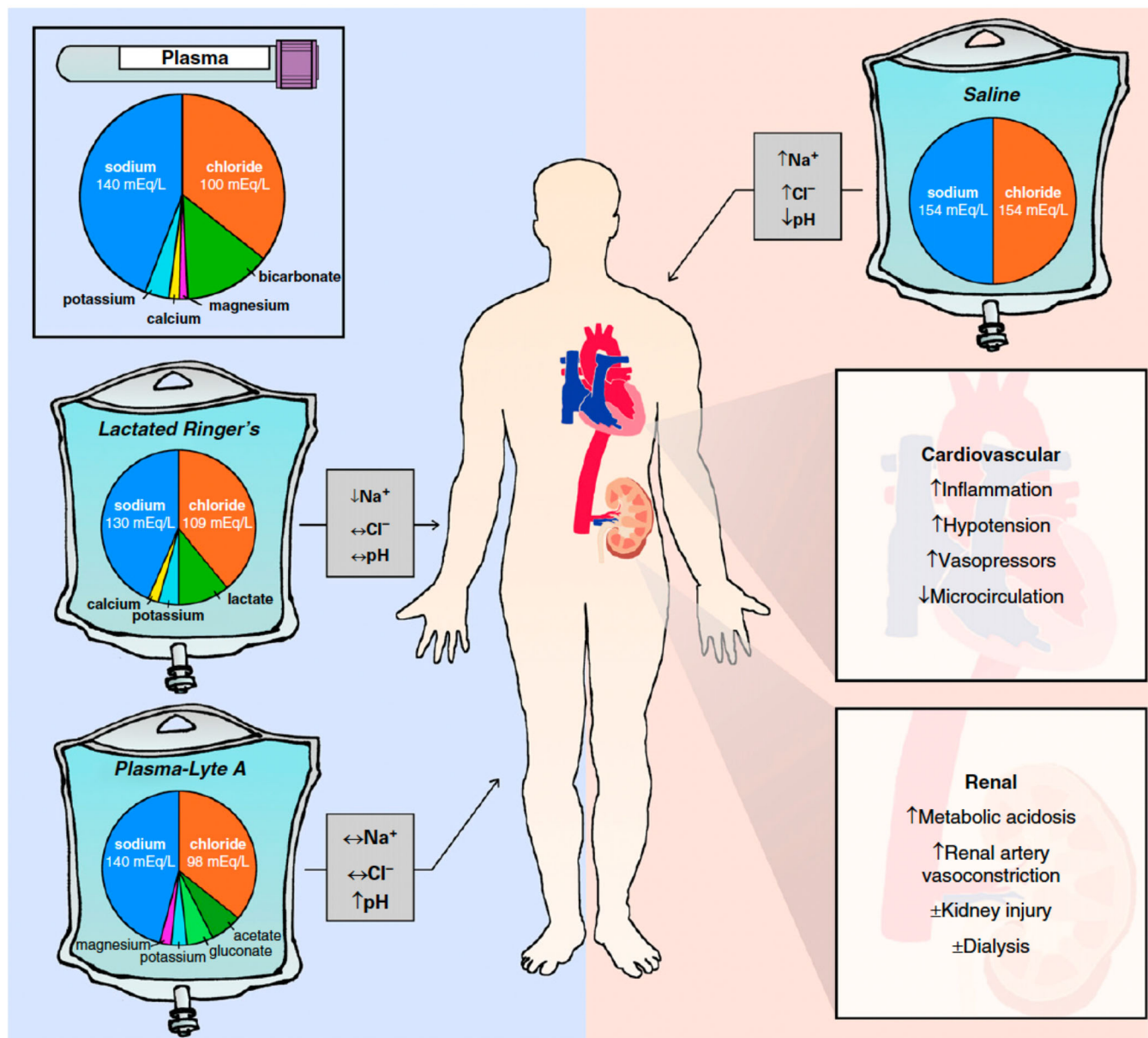
Les tampons proposés seront donc le lactate, l'acétate, le gluconate et le malate.

Concept de Stewart



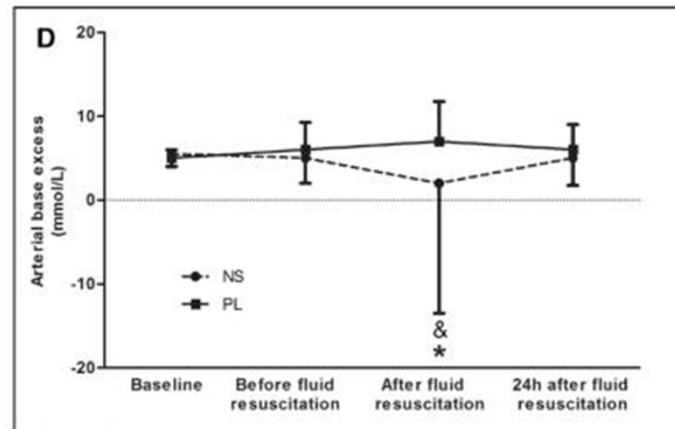
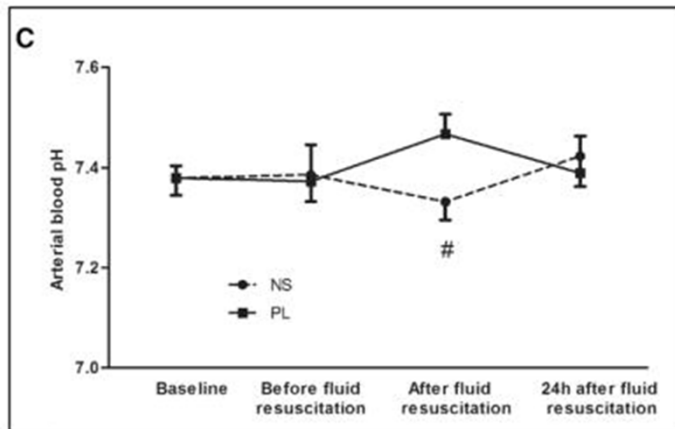
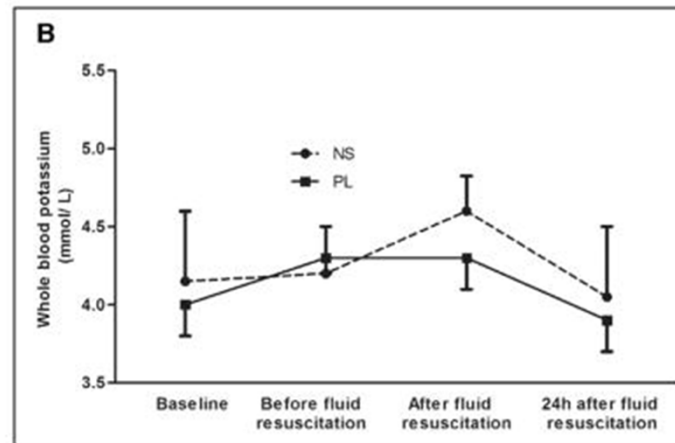
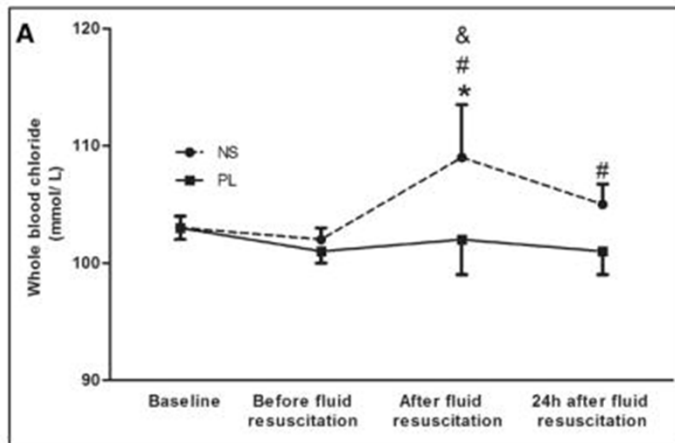
Diapositive mise à disposition par Pr C. Ichai



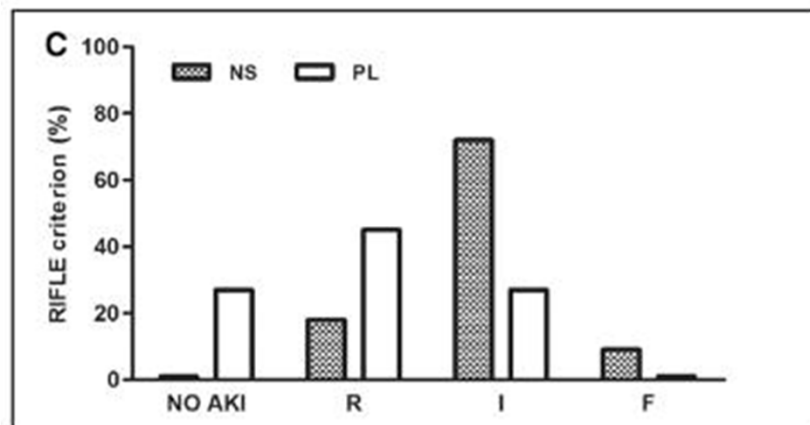
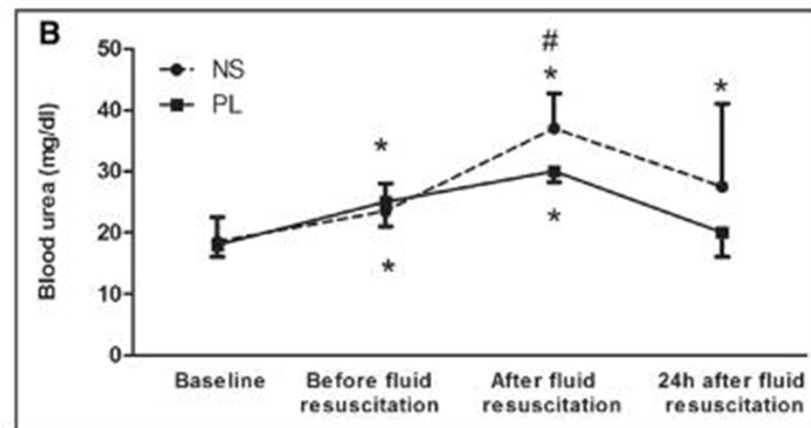
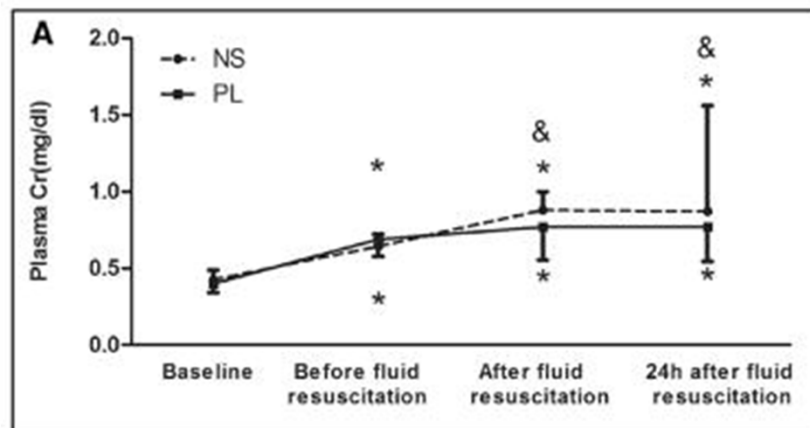


Matthew W. SEMLER AJRCCM, 2019

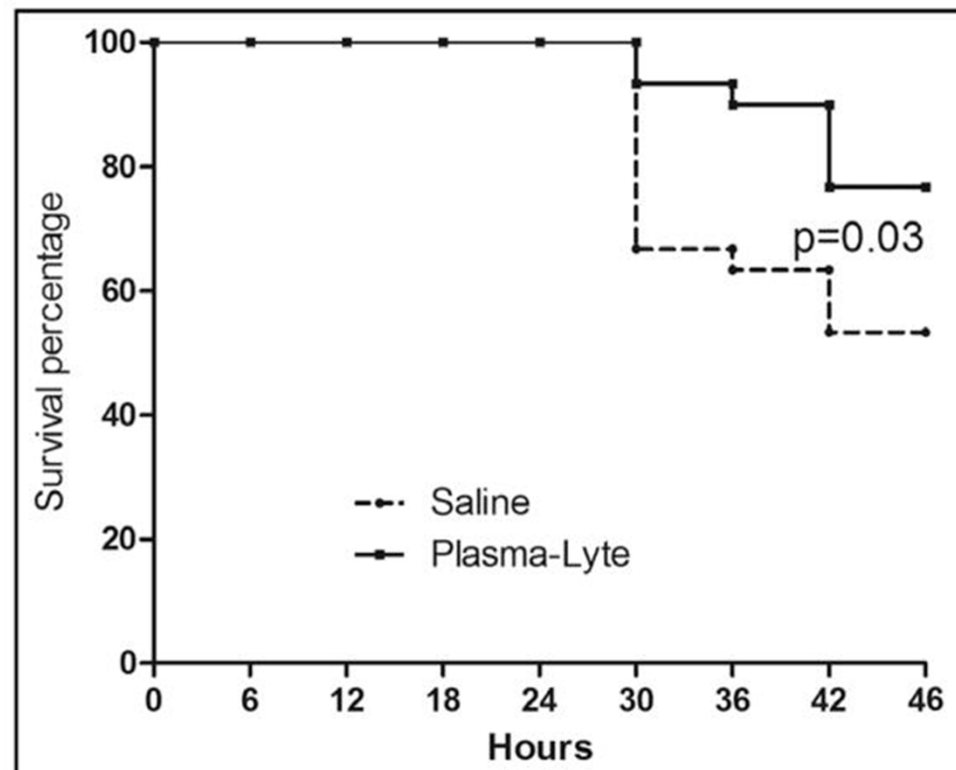
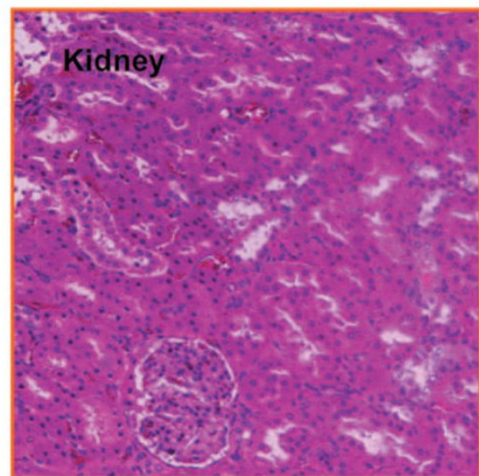
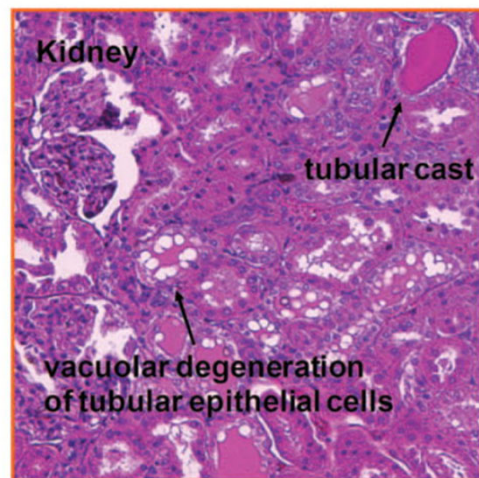
CHEZ L'ANIMAL



F. ZHOU, crit care med. 2014

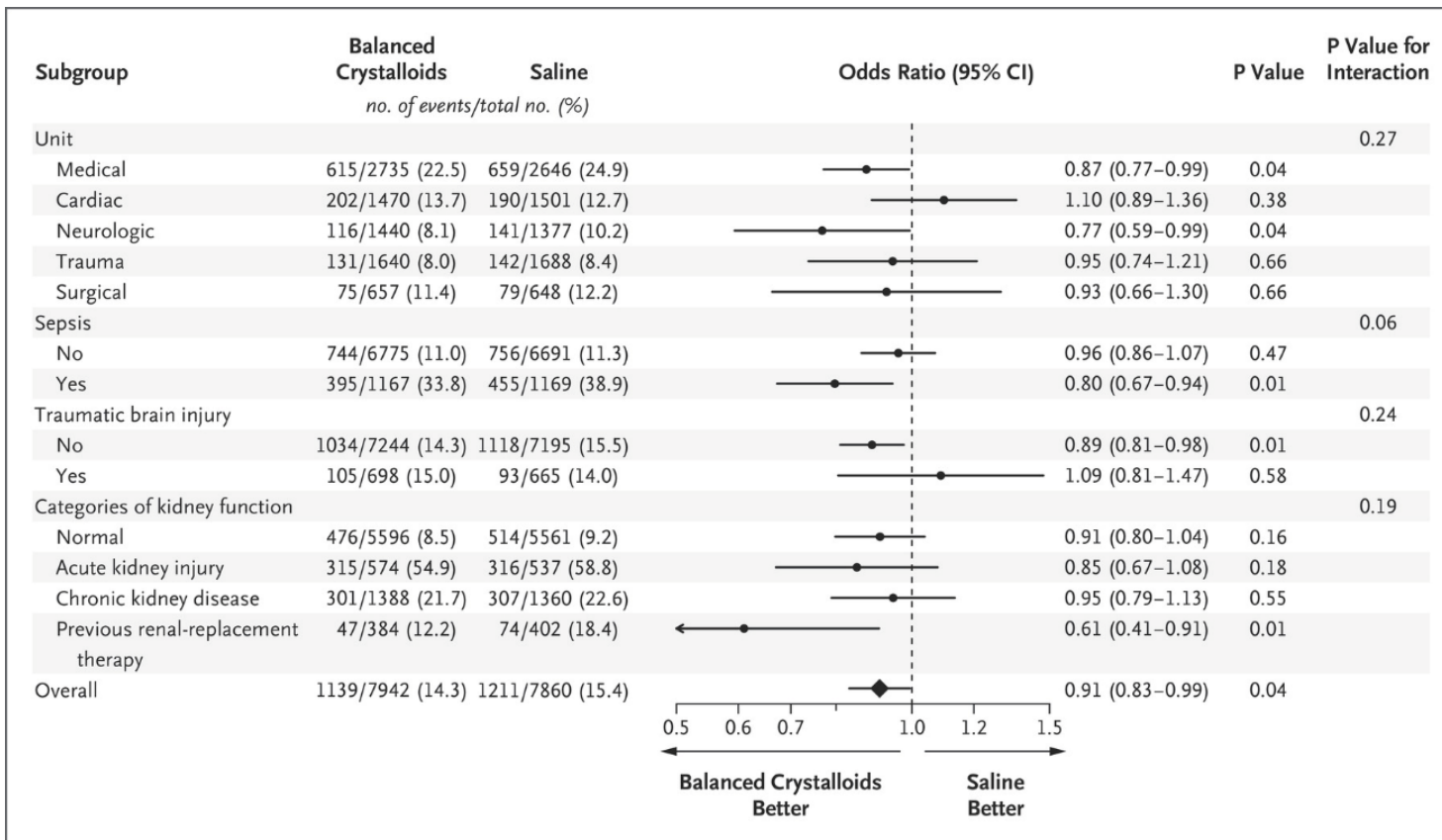


F. ZHOU, crit care med. 2014



F. ZHOU, crit care med. 2014

ET CHEZ L'HOMME?



Effet sur la survenue
d'évènement majeur
en réanimation.
**Effet significatif en
réanimation
médicale, neuro.
Effet plus important
chez les patients
septiques, dialysé ?**

Figure 4. Forest plot of comparison: 1 Buffered solutions vs SS 0.9% (saline solution), outcome: 1.1 Mortality.

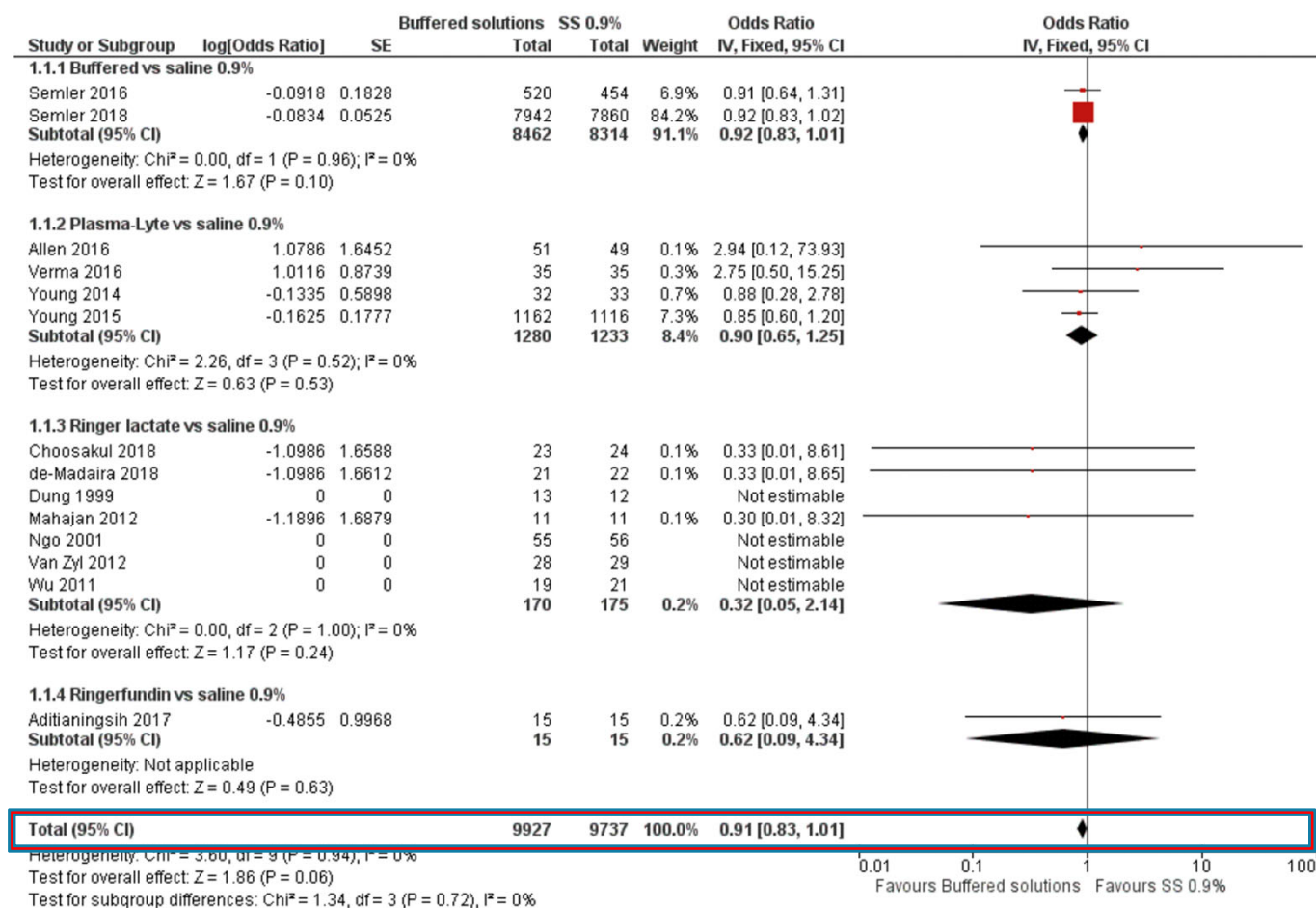
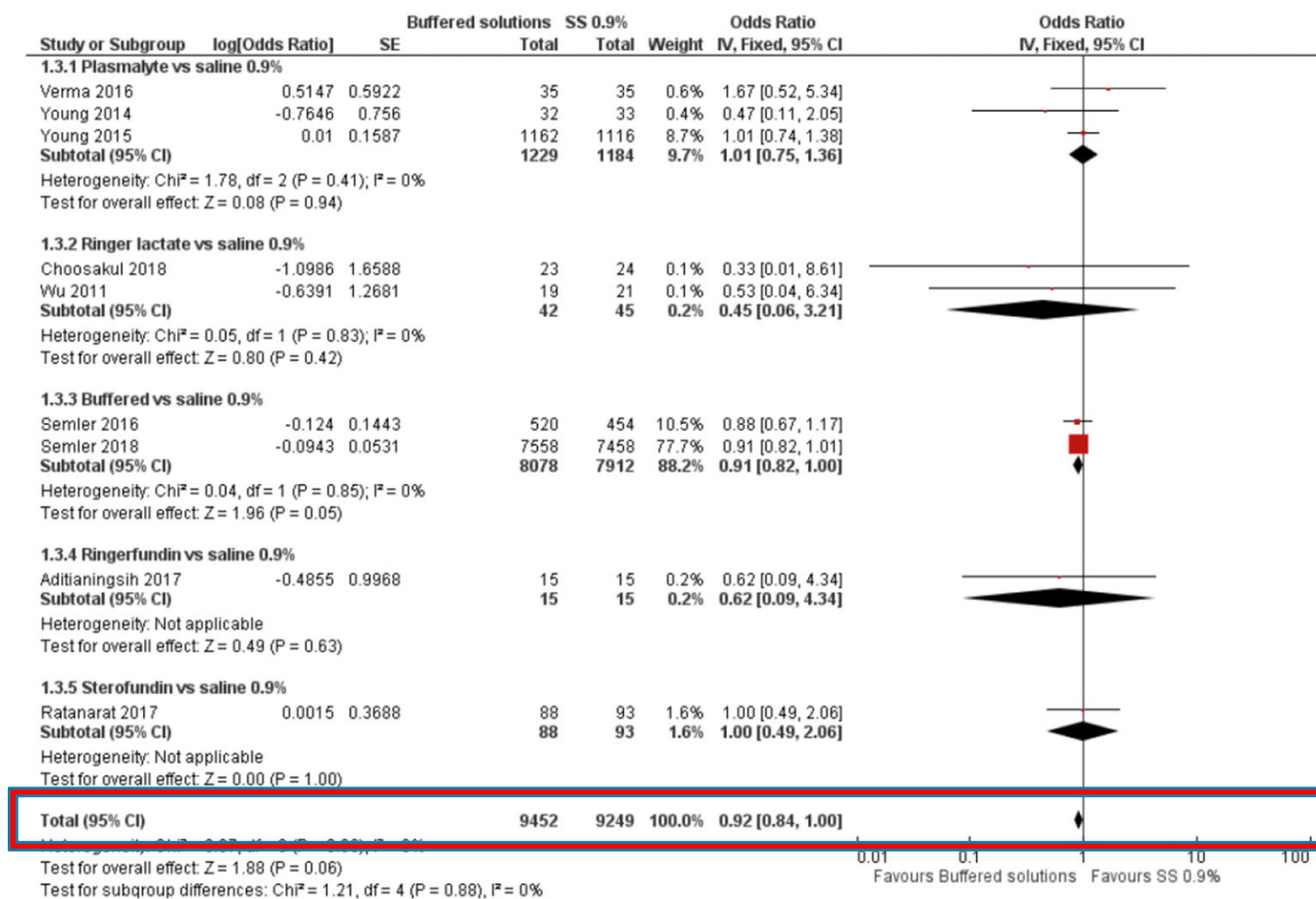
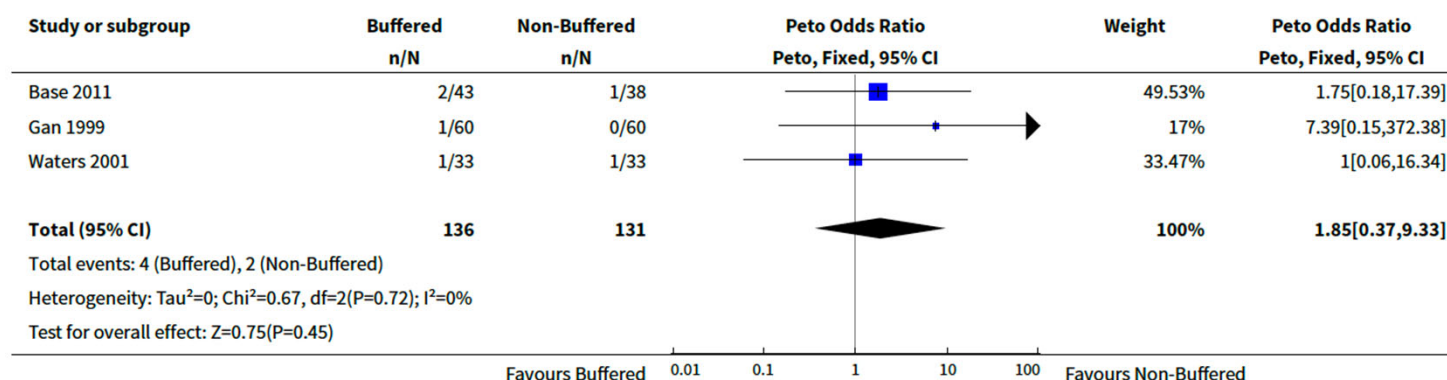


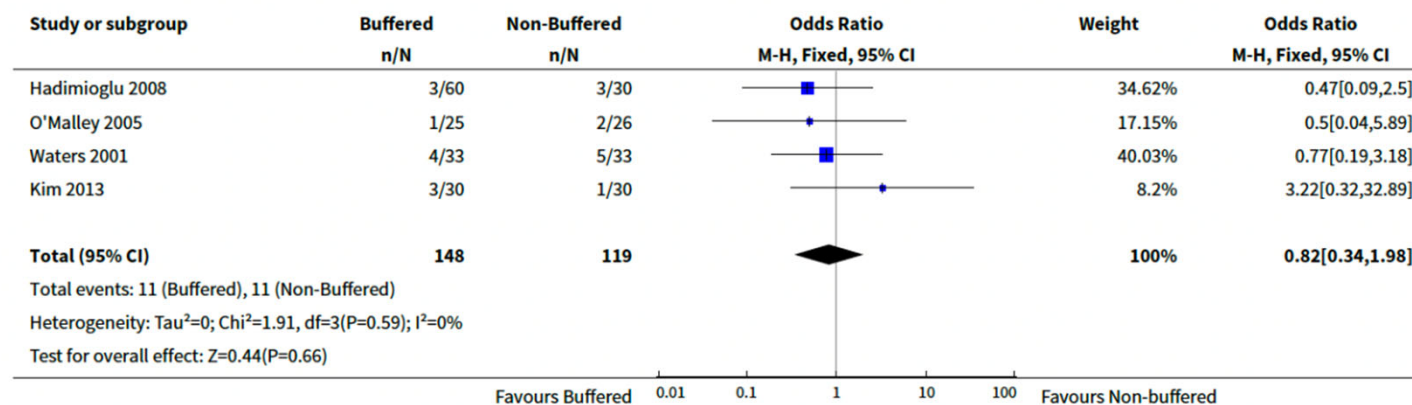
Figure 5. Forest plot of comparison: 1 Buffered solutions vs SS 0.9% (saline solution), outcome: 1.3 Acute renal injury.



Analysis 1.1. Comparison 1 Buffered versus non-buffered, Outcome 1 Mortality (all time frames reported).

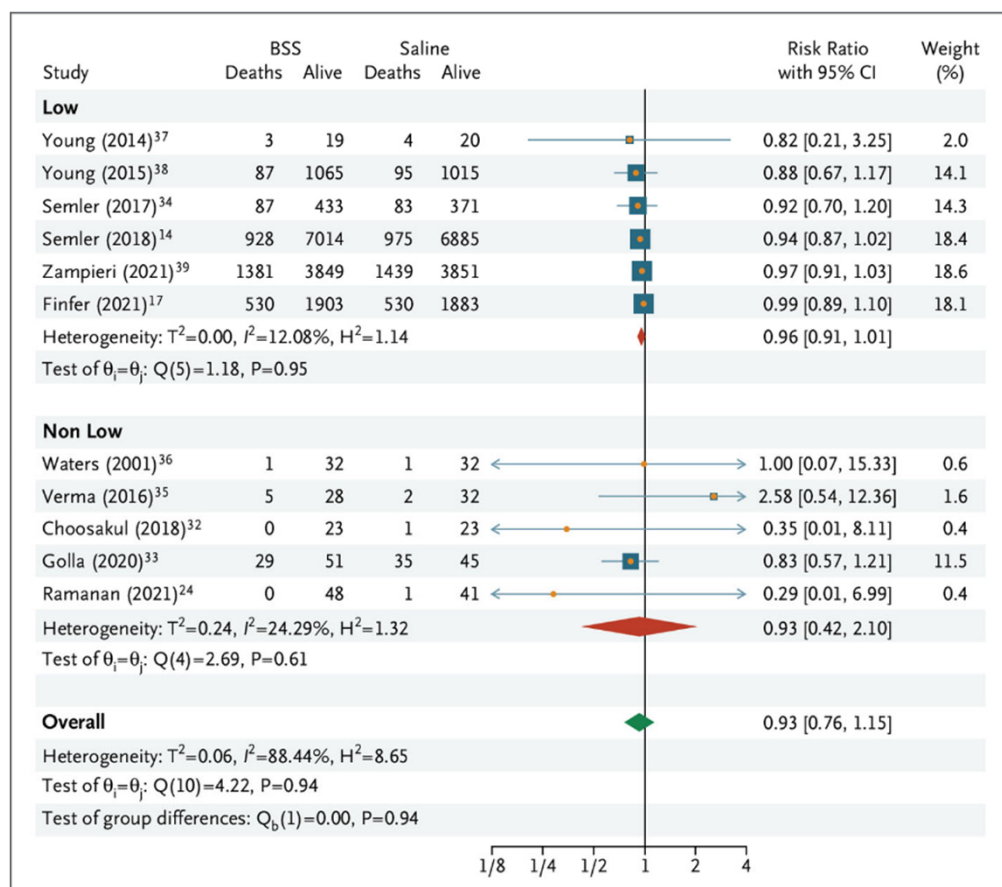


Analysis 1.2. Comparison 1 Buffered versus non-buffered, Outcome 2 Organ system failure - renal insufficiency requiring support.



ORIGINAL ARTICLE

Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults — A Systematic Review with Meta-Analysis

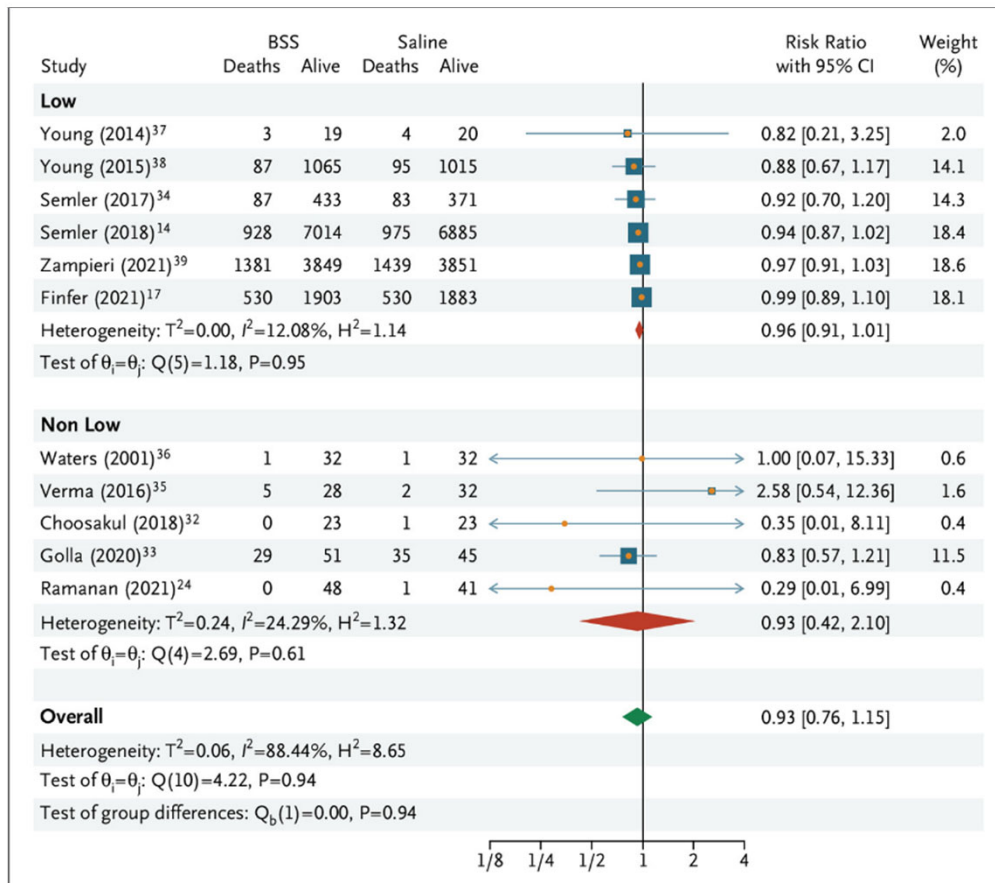


➡ Fin de l'histoire?

N. E. Hammond, NEJM evid 2022

ORIGINAL ARTICLE

Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults — A Systematic Review with Meta-Analysis



Effet probablement très faible chez le tout venant.

Maximal chez le dialysé chronique et septique

N. E. Hammond, NEJM evid 2022

ET EN CHIRURGIE CARDIAQUE?

Pas d'essais randomisé comparant un priming NaCl 0,9% vs cristalloïdes balancés.

Etudes de pratiques retrouvant une utilisation importante des solutés balancés.

CRISTALLOÏDES

Balancés

	Plasma	Isofundine®	Ringer Lactate	Plasma-Lyte A®	NaCl 0,9 %
Na ⁺ (mmol/l)	142	145	130	140	154
Cl ⁻ (mmol/l)	103	127	108	97	154
K ⁺ (mmol/l)	4	4	4	5	0
Ca ²⁺ (mmol/l)	2,4	2,5	0,9	0	0
Mg ²⁺ (mmol/l)	1,2	1	0	3	0
Lactate (mmol/l)	0	0	28	0	0
Acétate (mmol/l)	0	24	0	27	0
Gluconate	0	0	0	23	0
Malate (mmol/l)	0	5	0	0	0
Bicarbonate (HCO ₃ ⁻) (mmol/l)	24	0	0	0	0
Osmolarité (mOsm/l)	285	304	277	295	308

LEQUEL CHOISIR?

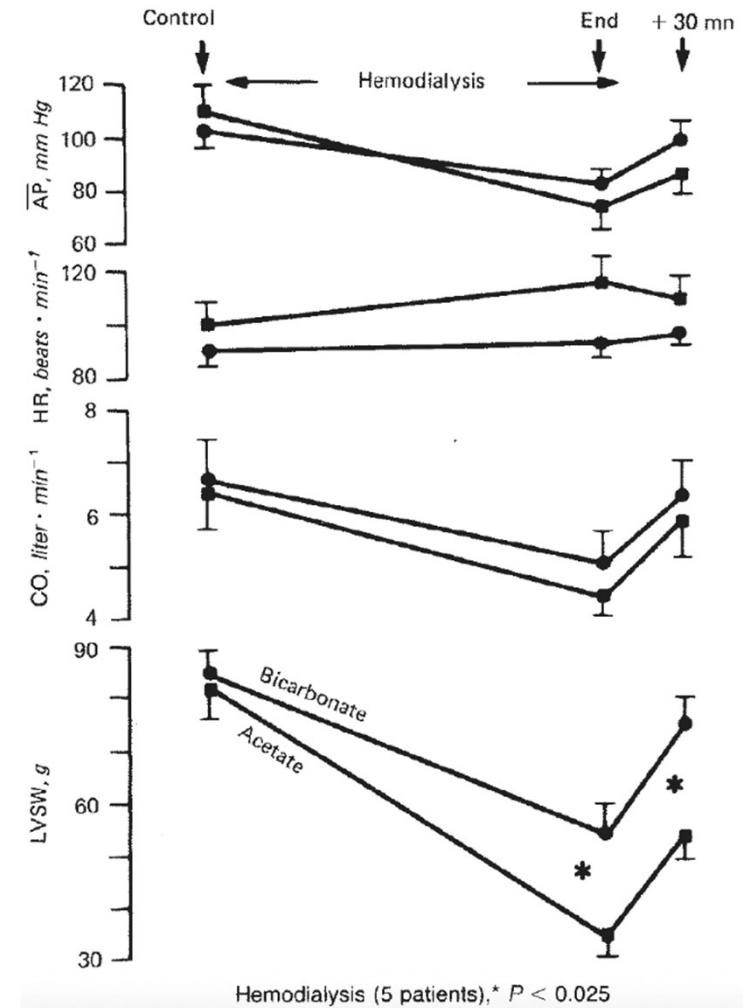
Sur le papier, le plus « physiologique » paraît être le plasmalyte

Mais il existe une controverse concernant l'acétate...

Patient septique sous hémodialyse

Effet dépresseur myocardique d'un bain de dialyse à l'acétate

J.L. Vincent Kidney international 1982



Plasma acetate, gluconate and interleukin-6 profiles during and after cardiopulmonary bypass: a comparison of Plasma-Lyte 148 with a bicarbonate-balanced solution

Priming de 2L de plasmalyte vs solution balancé au bicarbonate.

Mesure des concentrations d'acétate avant CEC (T1), à 2 minutes (T2), au déclampage (T3), à 4h du sevrage de CEC (T4)

Décroissance rapide des concentrations

Concentration élevés également dans le groupe « bicarbonate » du fait de la cardioplégie

Table 3 Untransformed acetate, gluconate and interleukin 6 levels according to time of collection

Variable	Fluid		T1	T2	T3	T4
Acetate (mmol/L)	Bicarbonate	mean	0.17	0.49	0.24	0.03
		SD	0.17	0.94	0.23	0.03
		min	0	0.02	0	0
		median	0.13	0.16	0.17	0.03
		max	0.64	3.49	0.81	0.08
	P148	mean	0.21	4.29	0.49	0.03
		SD	0.18	1.76	0.53	0.06
		min	0	2.46	0	0
		median	0.18	3.69	0.35	0
		max	0.54	8.55	1.84	0.23

Physiological response to fluid resuscitation with Ringer lactate versus Plasmalyte in critically ill burn patients

J Appl Physiol 128: 709–714, 2020

Etude prospective, randomisée, mono centrique.

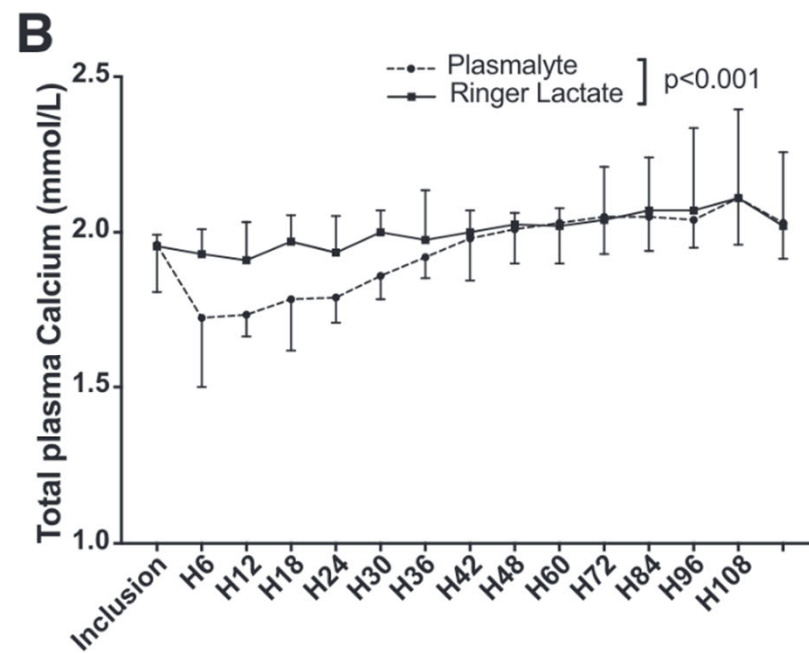
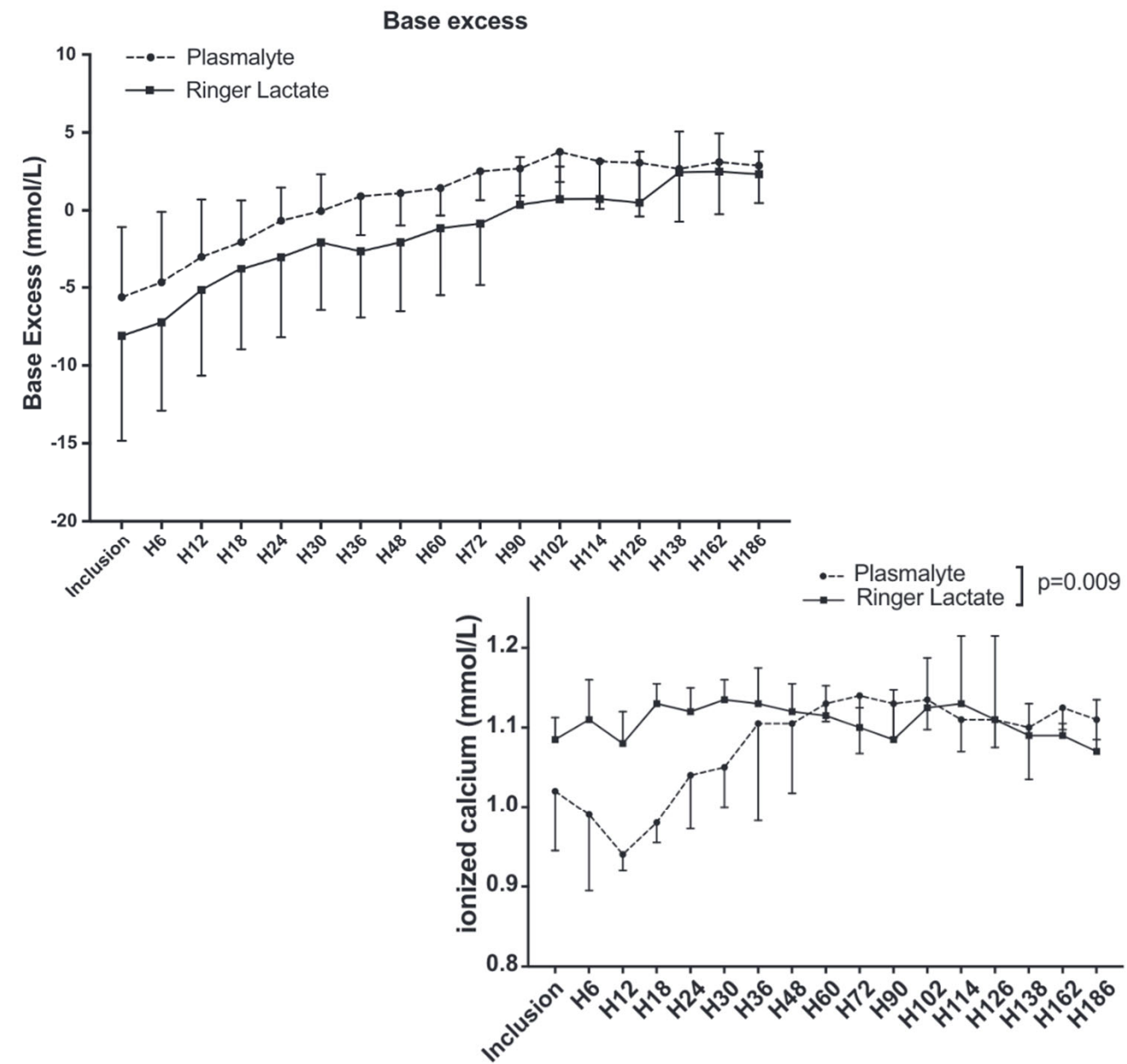
Patients de réanimation grands brûlés

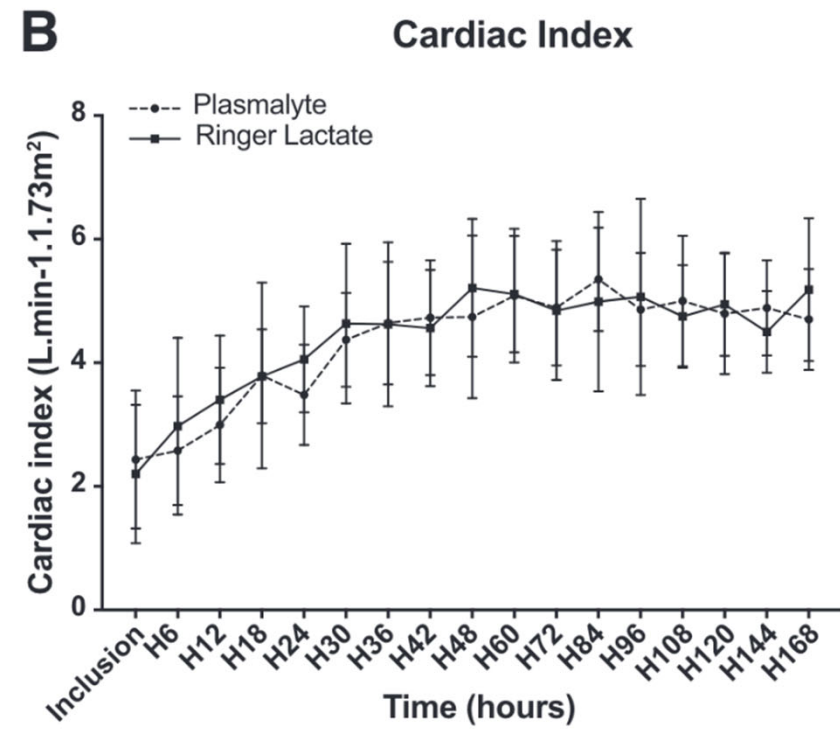
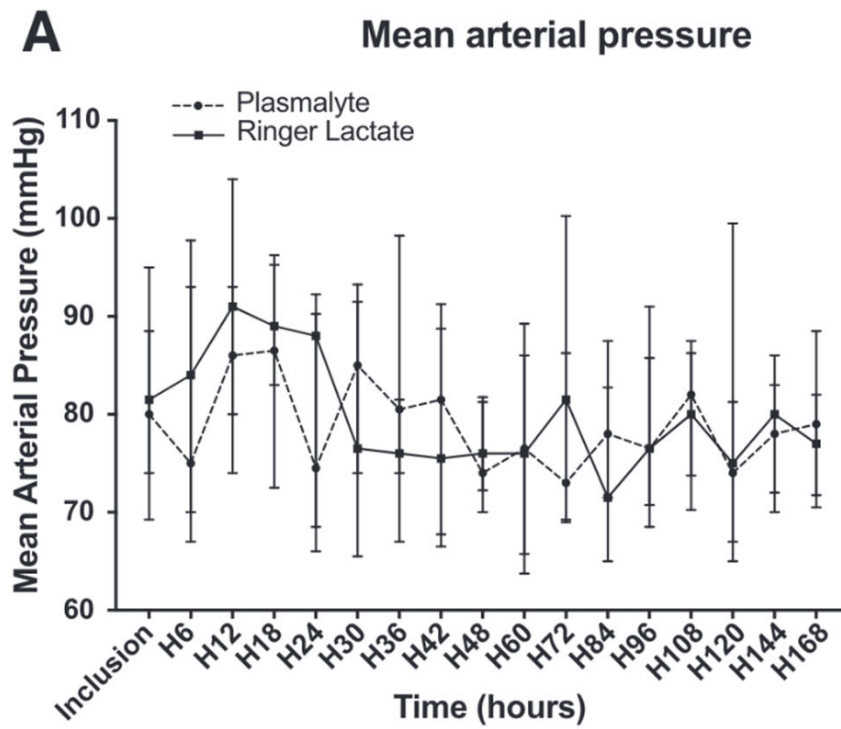
Objectif de comparer les conséquences métabolique selon le soluté choisi

Monitoring des patients par Picco, standardisation ++ des mesures de débit cardiaque

Patients randomisés précocement

Remplissage massif pendant les 24 premières heures (17l de RL, 10l de plasmalyte)





CONCLUSION CRISTALLOÏDES

Solutés de choix pour remplissage de nos patients et donc pour le priming:

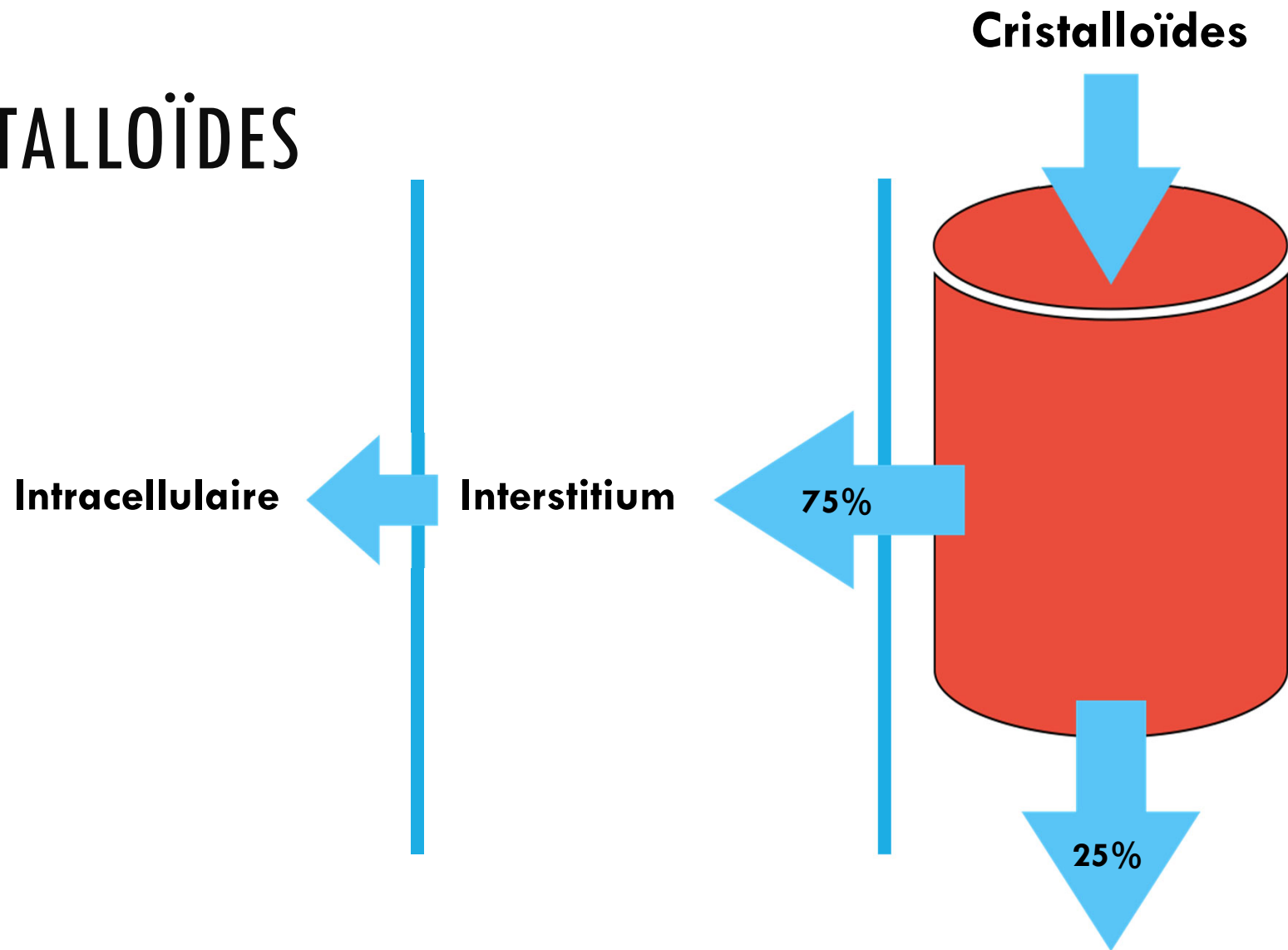
- Peu cher
- Impact faible sur la coagulation (dilution)
- Pas de néphrotoxicité

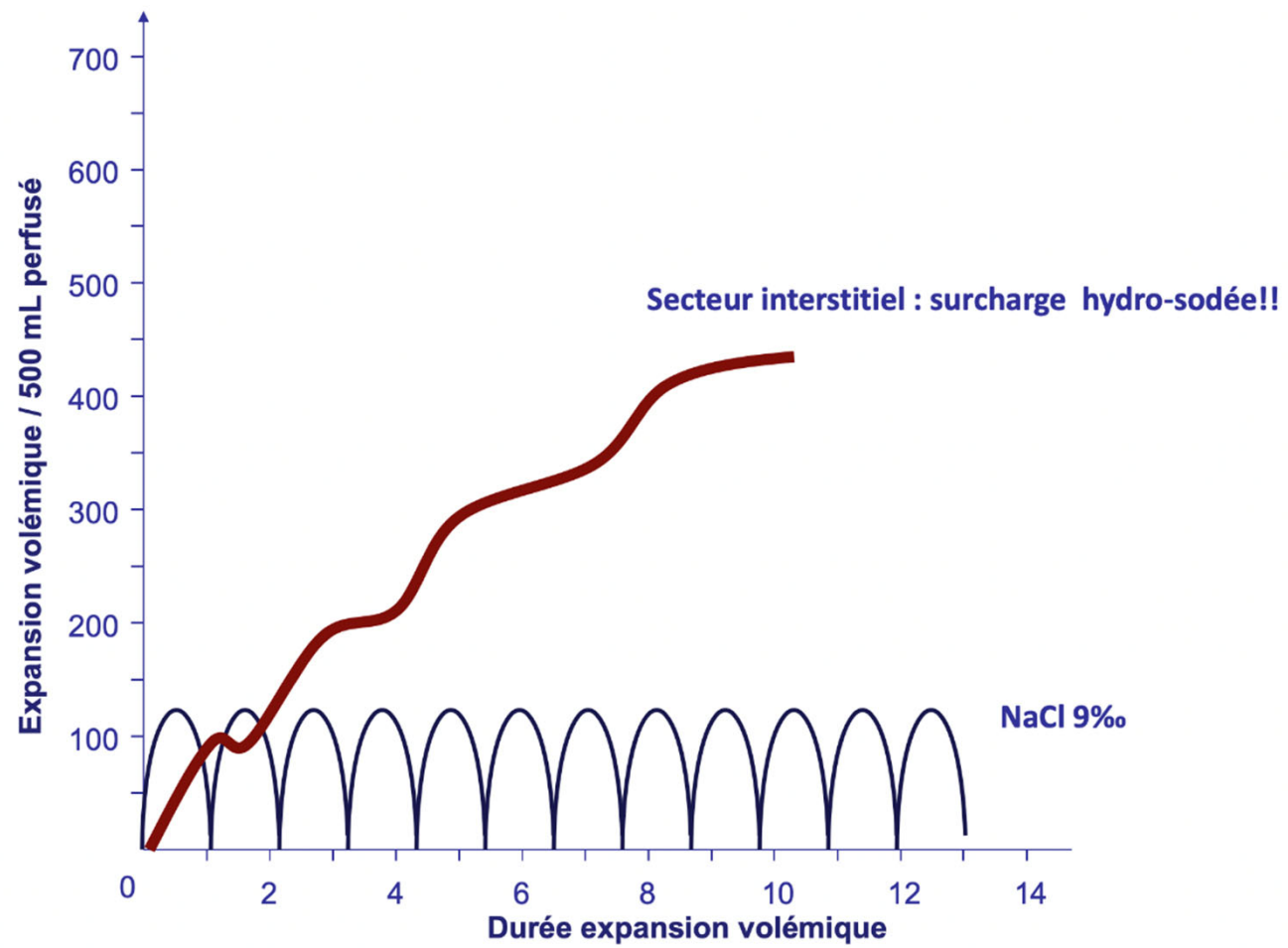
Intérêt des solutés balancés, même si effet bénéfique probablement plus faible qu'attendu

Inocuité des tampons ? Pas d'éléments en faveur d'un impact de l'acétate chez nos patients

Importance de connaître la composition de ses cristalloïdes pour une médecine personnalisée

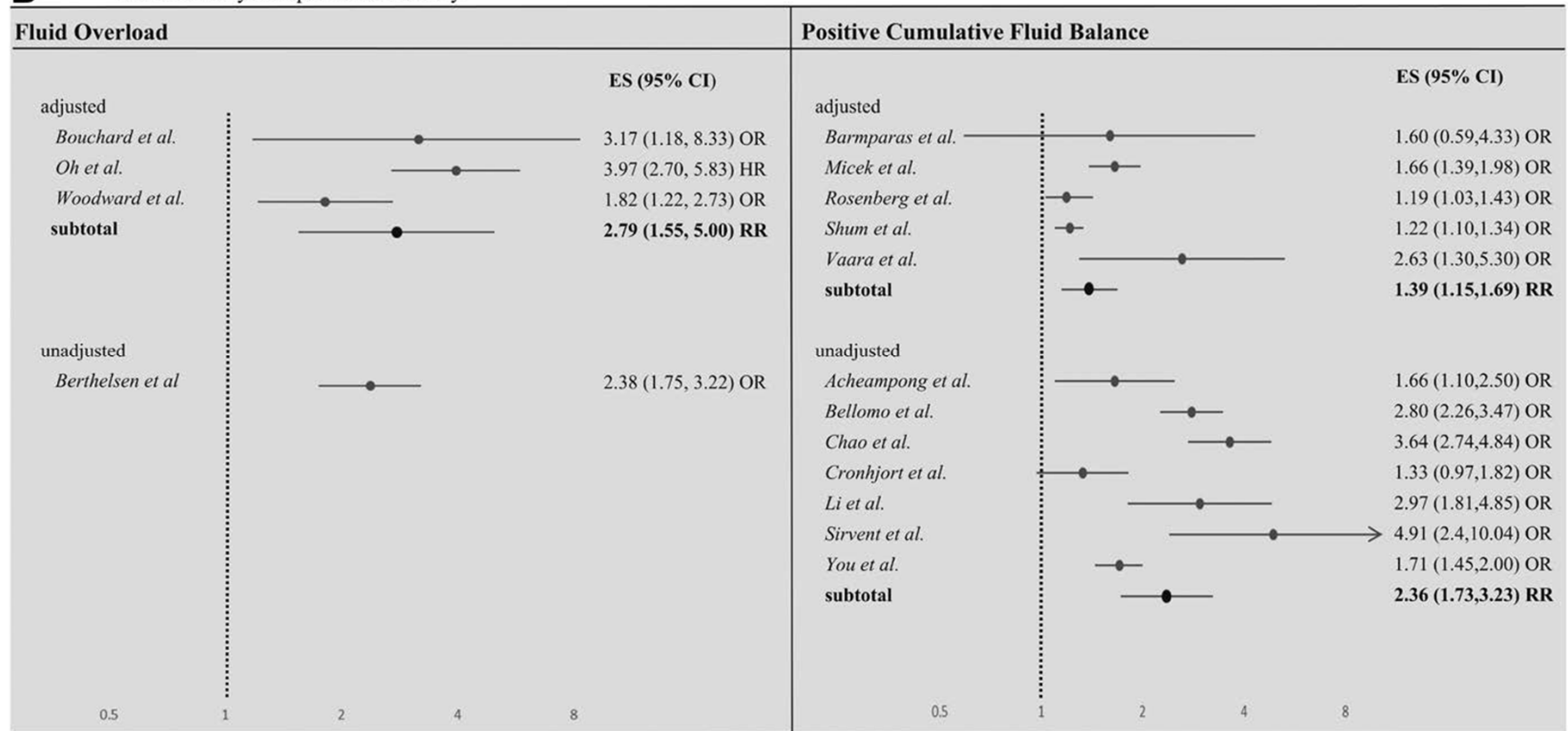
CRISTALLOÏDES





EFFET DE LA SURCHARGE HYDRO SODÉE

B FO/CFB at any time point and mortality.



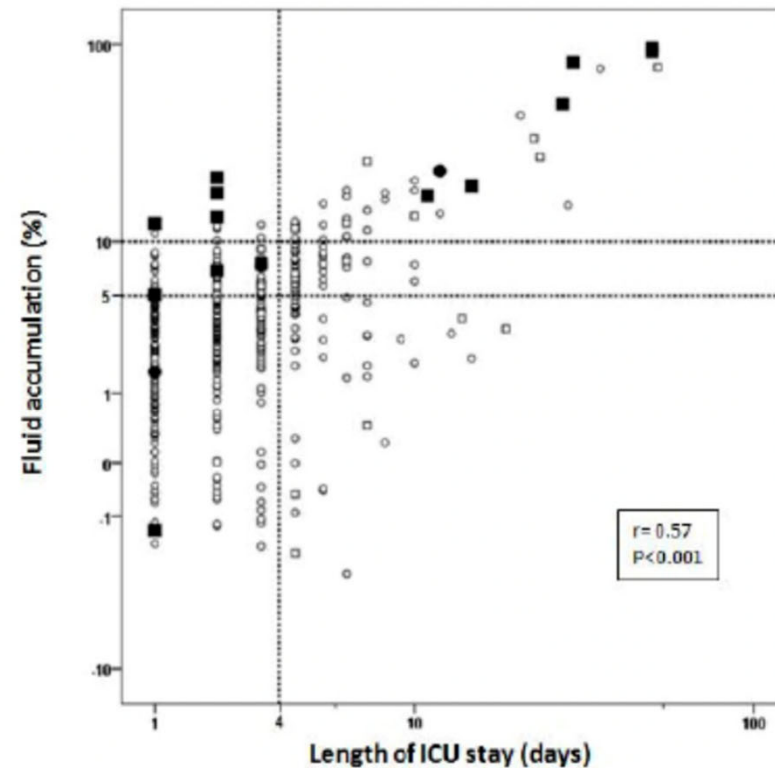
Messmer A. et al. Crit. care 2020

Fluid overload and changes in serum creatinine after cardiac surgery: predictors of mortality and longer intensive care stay. A prospective cohort study



Stein A et al. Crit Care 2012, 16:R99

- Etude observationnelle (n=502)
- BES quotidien exprimé en fonction du poids corporel (%)



INTÉRÊT D'UTILISER DES COLLOÏDES ?

Solutés à base de macro molécules (protéines, polypeptides, polysaccharides...)

Peuvent être naturels = albumine

De synthèse = Gélatine, Dextrans, amidons

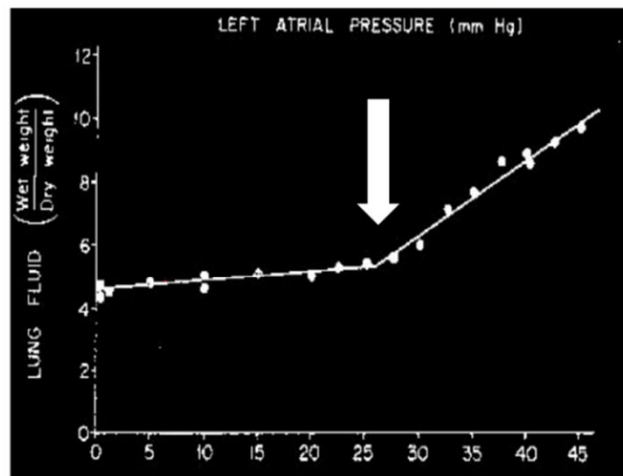
L'objectif de ces molécules est d'augmenter le temps passé au niveau du secteur vasculaire



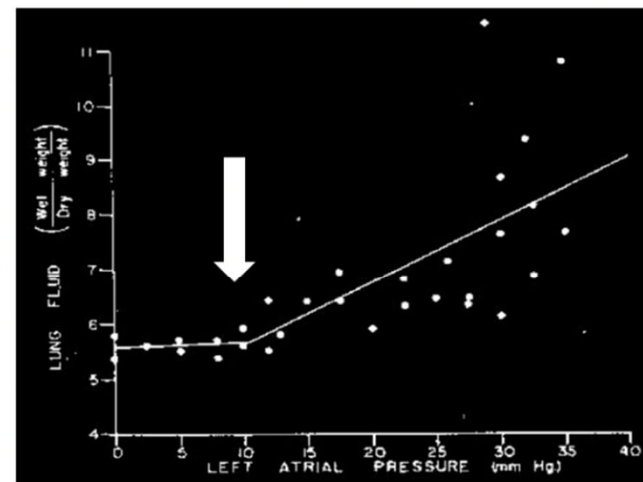
Réduction de la surcharge hydrosodée

Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema

Protidémie normale



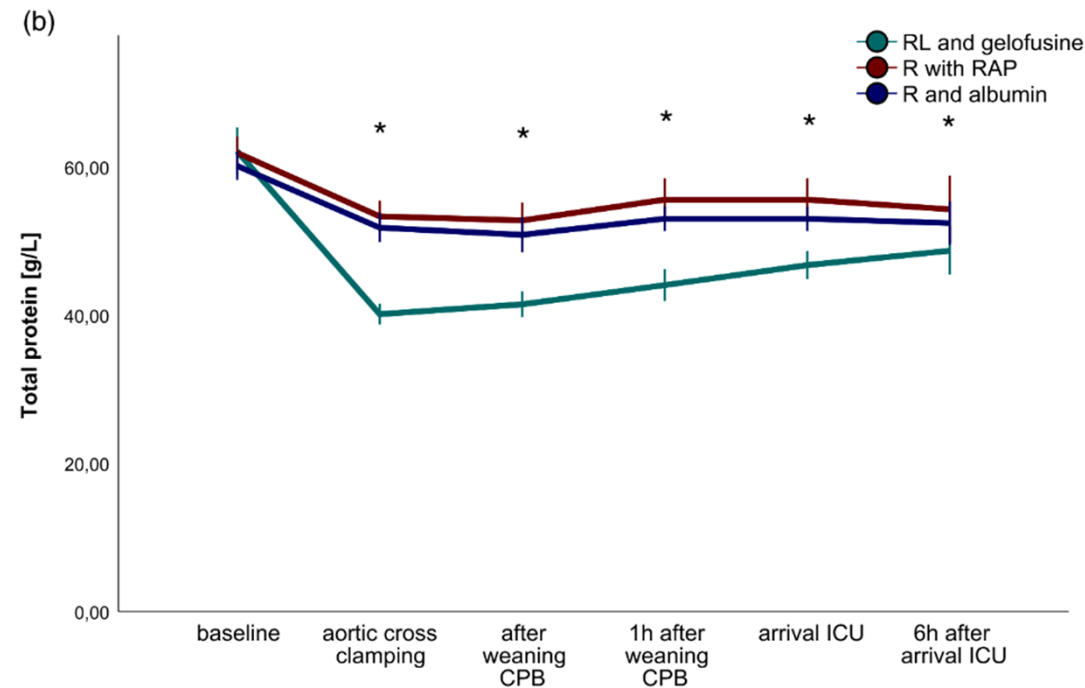
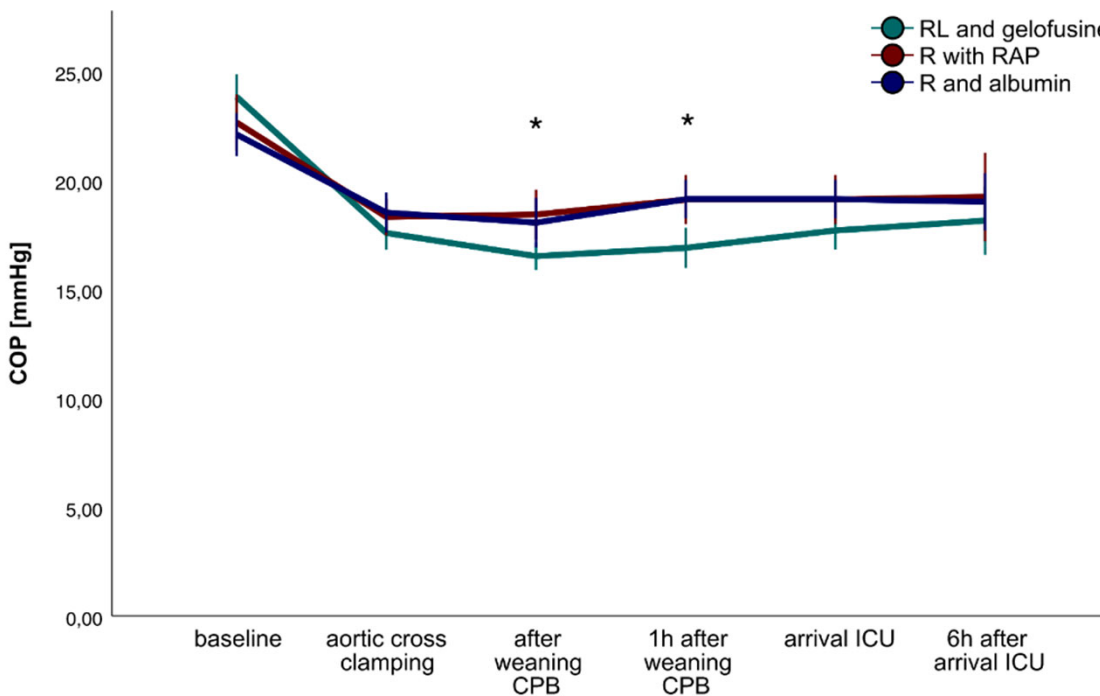
Protidémie diminuée



Guyton et al. Circ Research 1959

Changes in colloid oncotic pressure during cardiac surgery with different prime fluid strategies

Anne Maria Beukers,^{1,2}  Juan de Villiers Hugo,³
Renard Gerardus Haumann,⁴ Jan Willem Taco Boltje,⁵
Evy Loan Khiam Ie,¹ Stephan Alexander Loer,¹
Carolien Suzanna Enna Bulte^{1,2} and Alexander Vonk⁵



ALBUMINE

Seul colloïde naturel

55% des protéines plasmatiques, 70 à 75% de la pression oncotique

PM de 69000 daltons

Solutions à 4%, 5% (hypo ou iso-oncotique) et 20% (hyperoncotiques)

Pouvoir d'expansion volémique 80% (albumine 4%), 400% (albumine 20%)

Durée d'expansion volémique de 6-8 heures

1/2 vie d'élimination : 18 jours (métabolisme par système réticulo-endothélial)

Coût et nécessité d'une traçabilité ++

ALBUMINE

Limitera la diminution de pression oncotique induite par la dilution

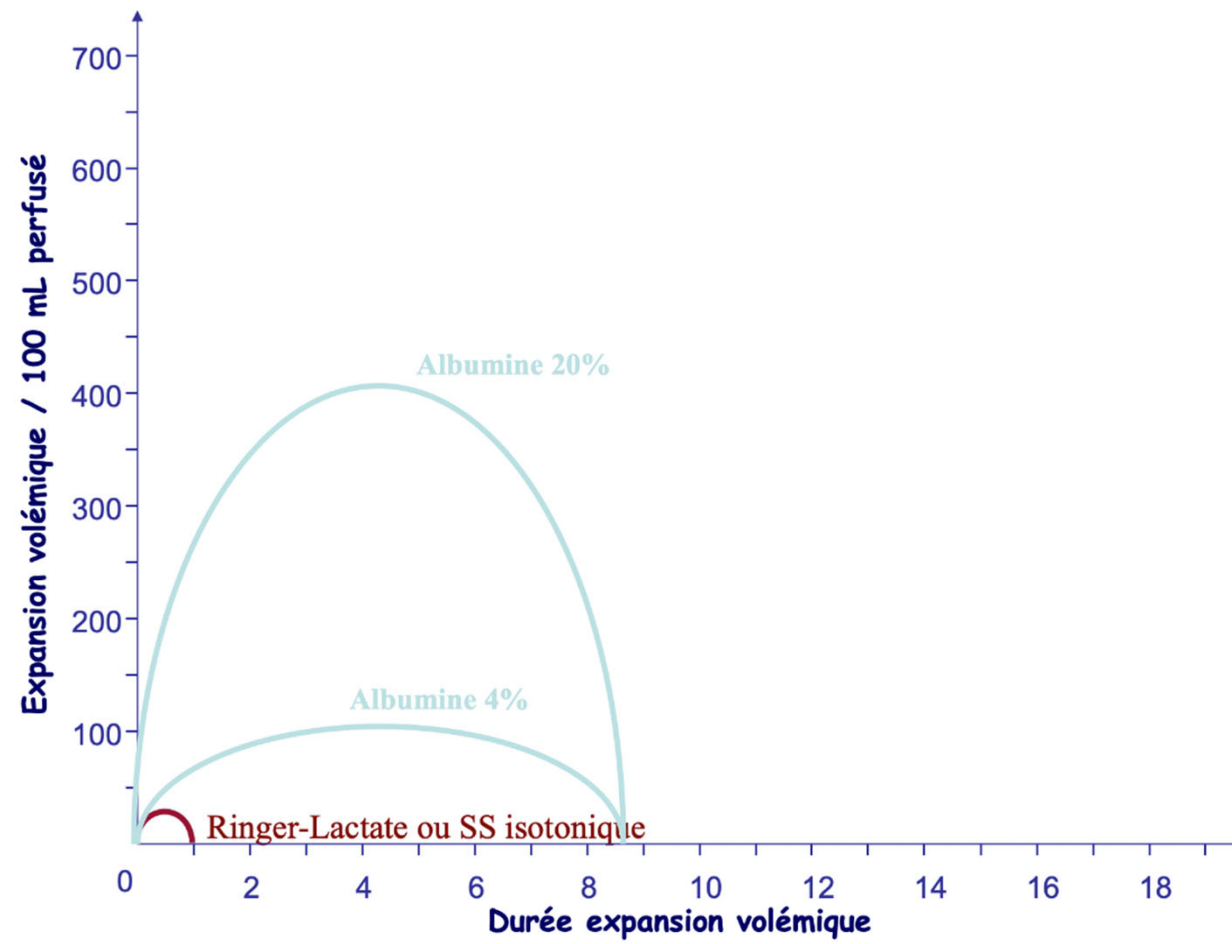
Effet « colloïdo osmotique »

Préservera le glycocalyx endothélial

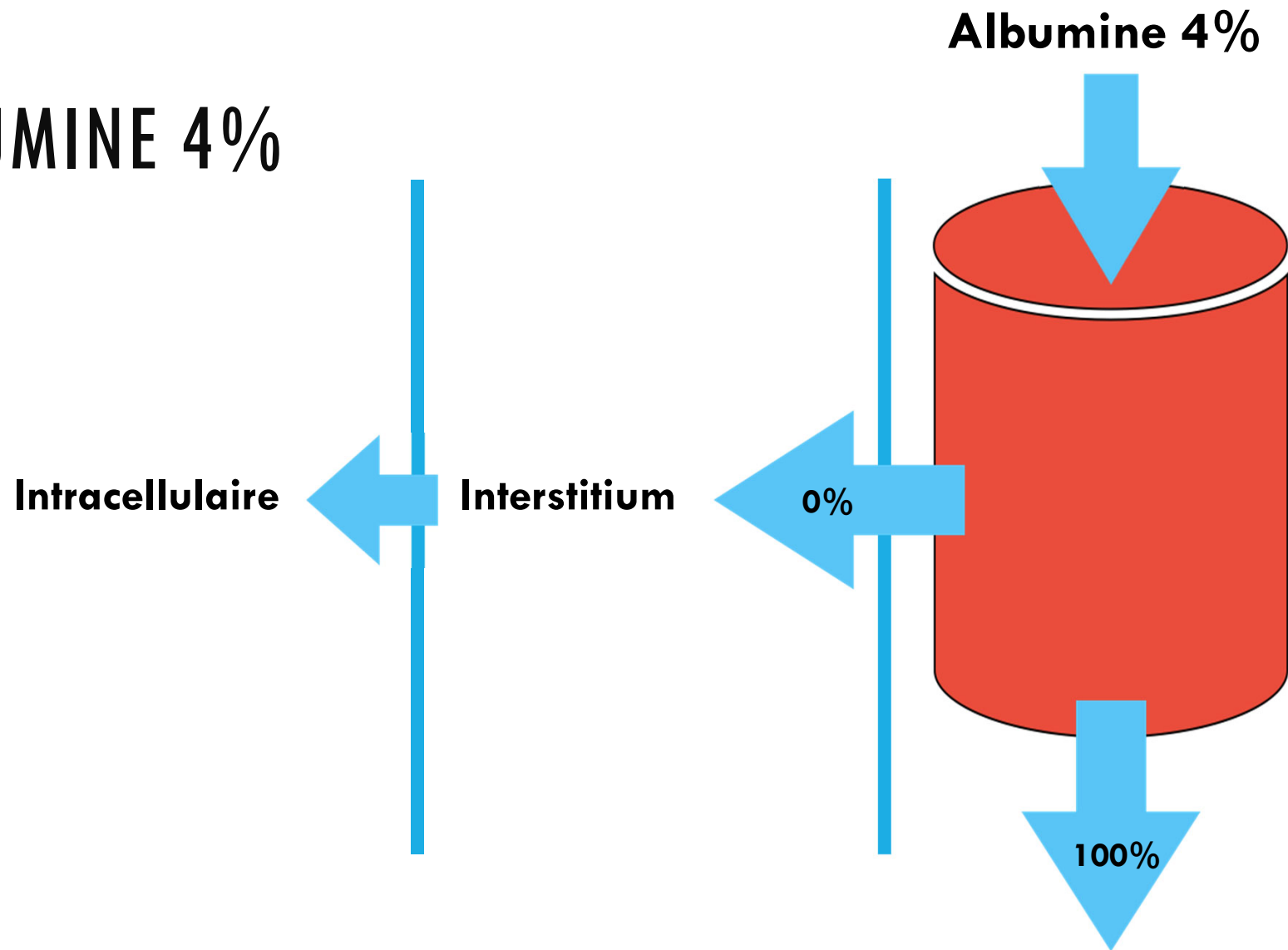
Réduction de l'activation de la consommation de plaquettes

Effet anti inflammatoire et anti oxydant

Coût +++, environ 70 euros le flacon d'albumine 4%



ALBUMINE 4%

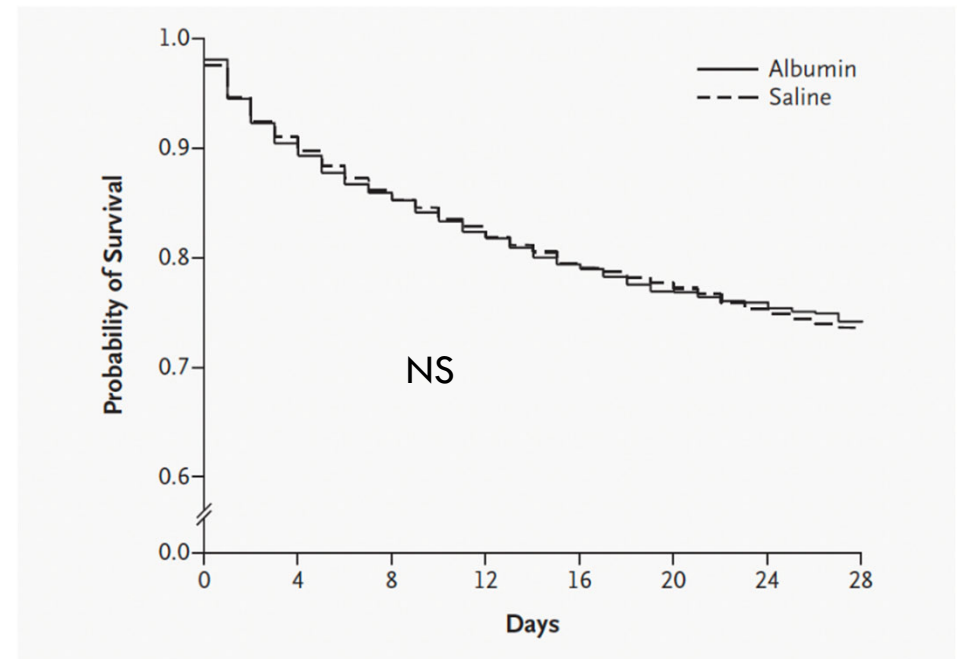


ORIGINAL ARTICLE

A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit

The SAFE Study Investigators*

Etude prospective, randomisée
contrôlée
6997 patients de réanimation
nécessitant un remplissage
Critère de jugement principal =
Mortalité à J28



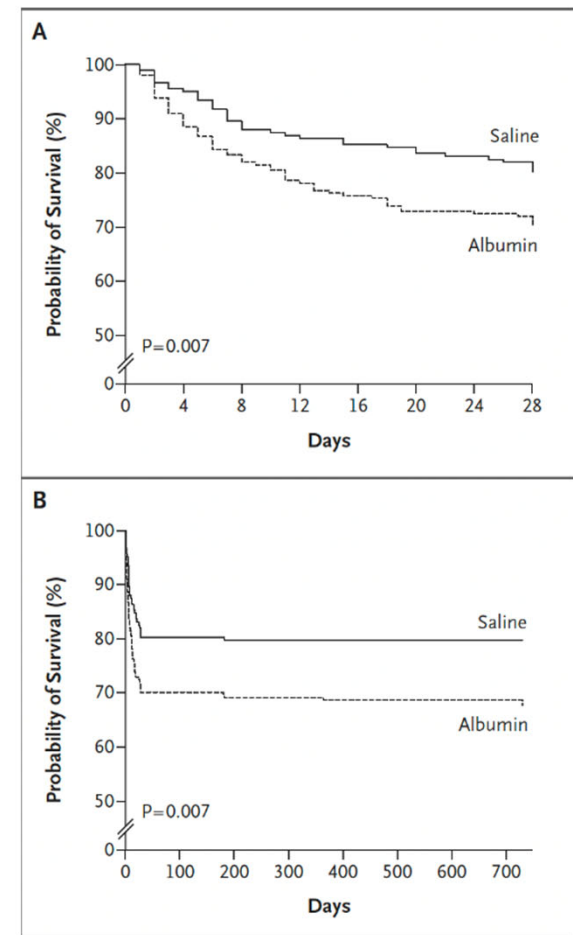
n engl j med 350;22

ORIGINAL ARTICLE

A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit

The SAFE Study Investigators*

Analyse post hoc des traumatisés
crâniens de l'étude.
Surmortalité des patients traumatisés
crâniens grave (GSW<8)
Liée à l'osmolarité de l'albumine à
4%?



ORIGINAL ARTICLE

Albumin Replacement in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock

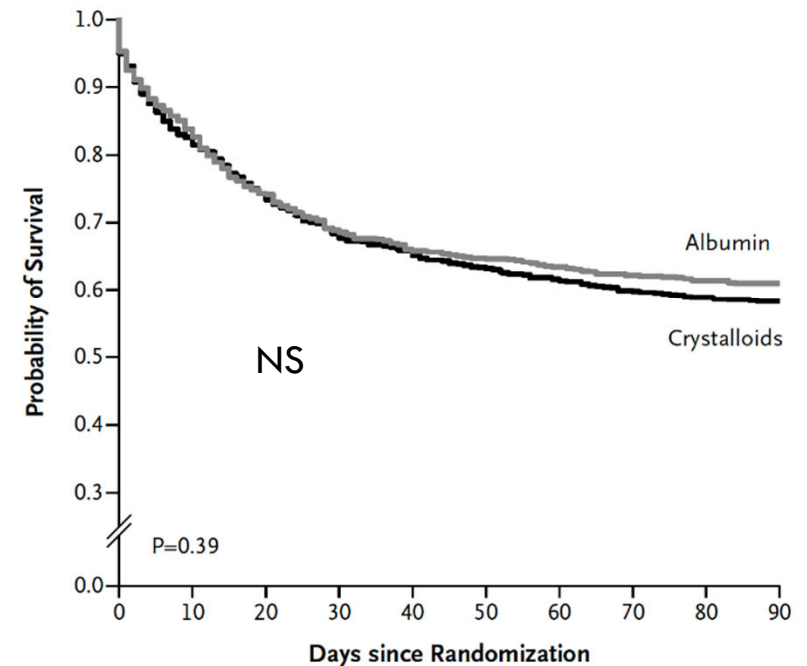
Etude prospective, randomisée, contrôlée

1820 patients en sepsis sévères

Groupe albumine, objectif
albuminémie $> 30\text{g/l}$

Groupe cristalloïdes

CJP: mortalité à J28



n engl j med 370;15

ET EN CHIRURGIE CARDIAQUE?

July 19, 2022

Effect of 4% Albumin Solution vs Ringer Acetate on Major Adverse Events in Patients Undergoing Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass

JAMA. 2022;328(3):251-258.

JAMA[®]

QUESTION Does use of 4% albumin solution vs Ringer acetate as cardiopulmonary bypass prime and perioperative intravenous volume replacement reduce the risk of major perioperative and postoperative complications in cardiac surgery?

CONCLUSION Treatment with 4% albumin solution compared with Ringer acetate did not significantly reduce risk of major adverse events among patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.

POPULATION

1091 Men
295 Women



Adult patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass

Mean age: 65 years

LOCATIONS

1
Tertiary university hospital in Finland



INTERVENTION



Albumin solution

4% albumin solution for priming and perioperative intravenous volume replacement

1407 Patients randomized
1386 Patients analyzed

693



Ringer acetate

Ringer solution for priming and perioperative intravenous volume replacement

693

PRIMARY OUTCOME

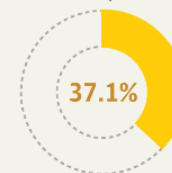
Number of patients with at least 1 major adverse event: death, myocardial injury, acute heart failure, resternotomy, stroke, arrhythmia, bleeding, infection, or acute kidney injury

FINDINGS

Patients with at least 1 major adverse event

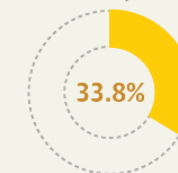
Albumin solution

257 of 693 patients



Ringer acetate

234 of 693 patients



There was no significant difference between groups:

Absolute difference, **3.3 percentage points**

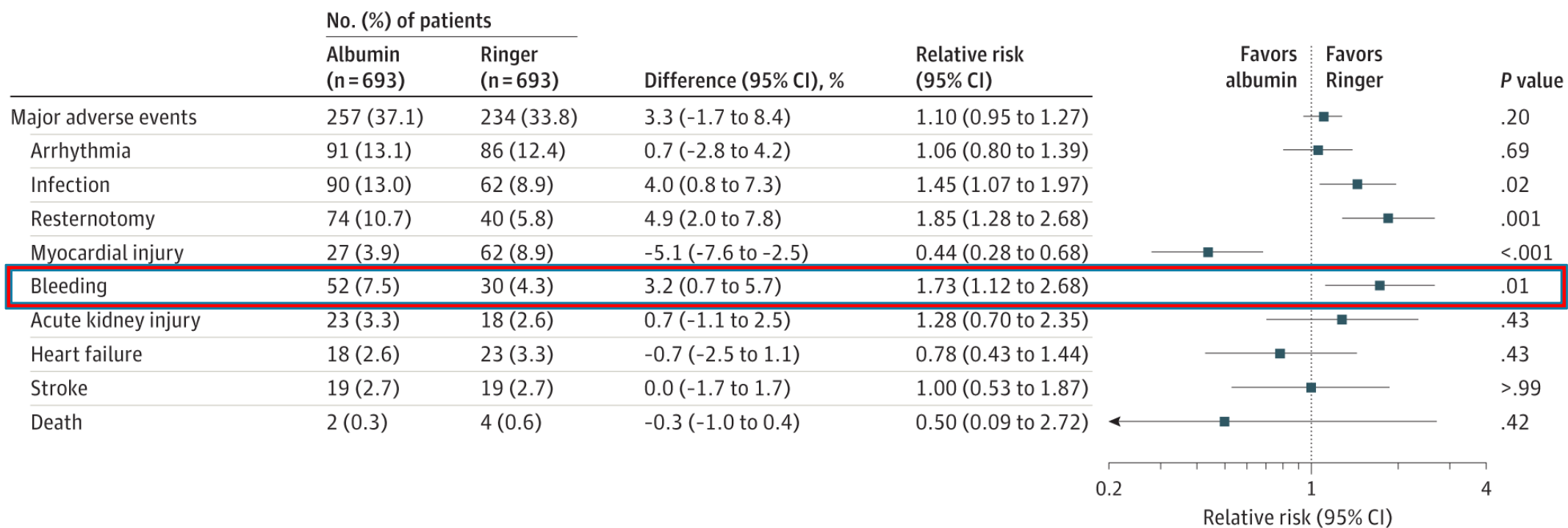
(95% CI, -1.7 to 8.4)

Relative risk, **1.10**

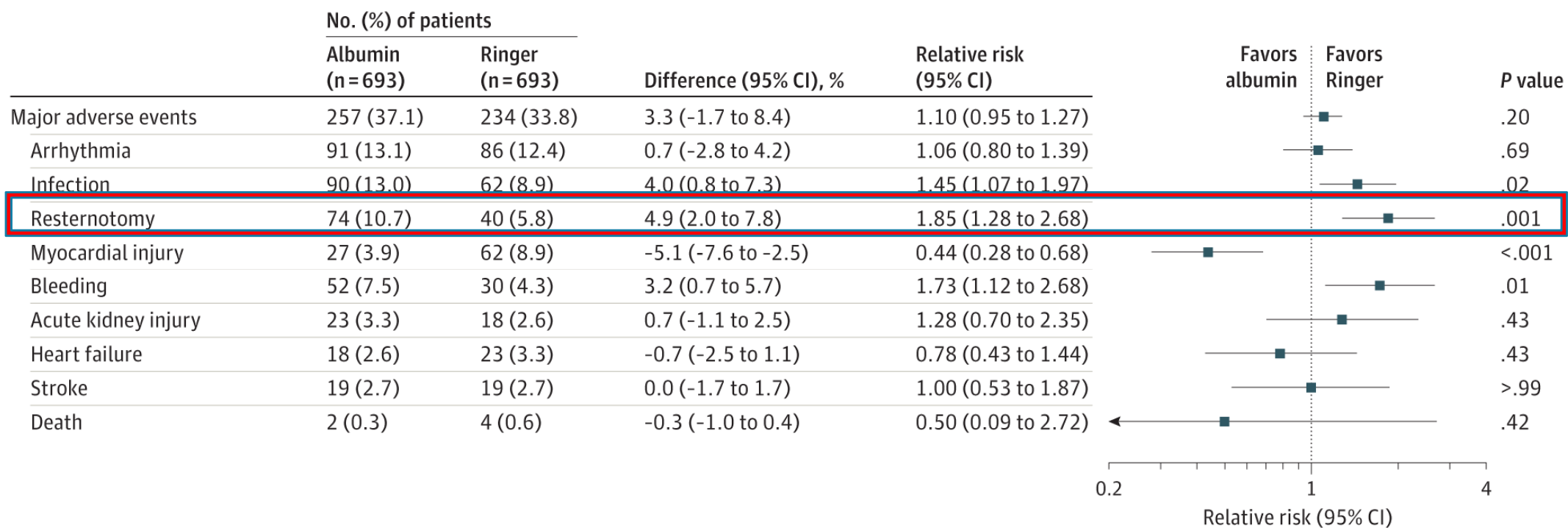
(95% CI, 0.95-1.27); $P = .20$

© AMA

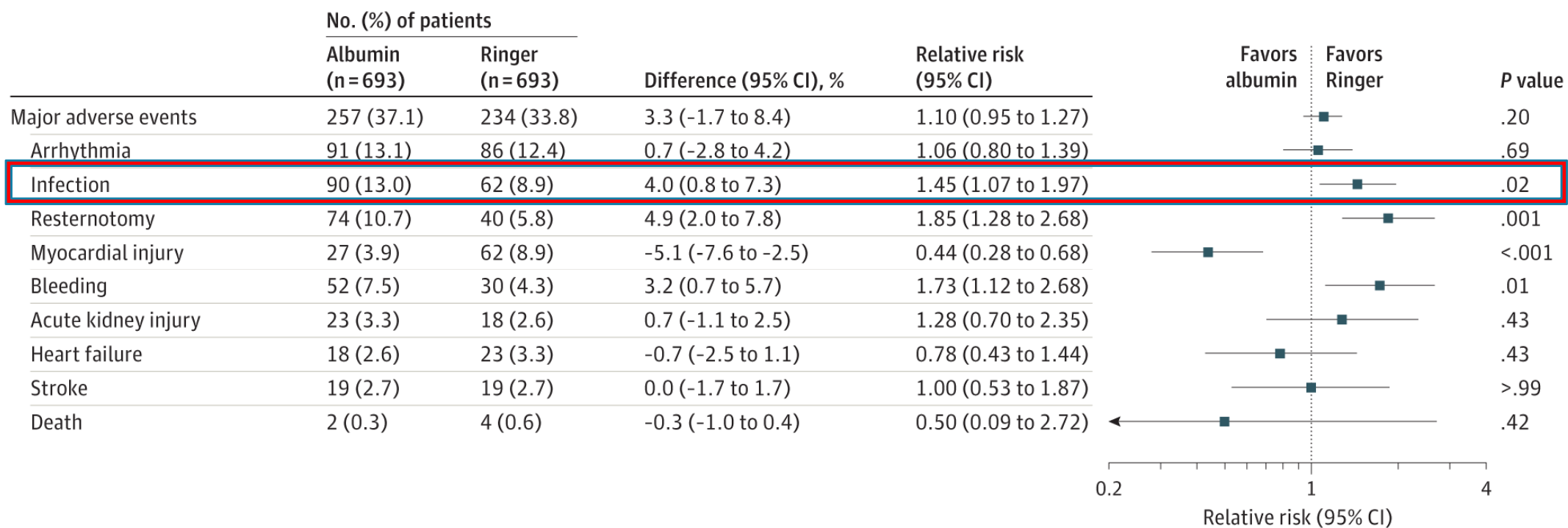
Pesonen E, Vlasov H, Suojäranta R, et al. Effect of 4% albumin solution vs Ringer acetate on major adverse events in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized clinical trial. *JAMA*. Published July 19, 2022. doi:10.1001/jama.2022.10461



JAMA. 2022;328(3):251-258.



JAMA. 2022;328(3):251-258.



JAMA. 2022;328(3):251-258.

Table 2. Secondary Outcomes

	Albumin (n = 693)	Ringer (n = 693)	Albumin – Ringer, difference of means (95% CI)	P value
Intervention period				
Fluid balance, mL			-1277 (-1433 to -1120)	<.001
Mean (95% CI)	4001 (3900 to 4102)	5278 (5158 to 5397)		
Chest tube drainage, mL			178 (138 to 219)	<.001
Median (IQR)	720 (570 to 950)	590 (460 to 760)		
Red blood cell transfusion, mL			107 (60 to 155)	<.001
Median (IQR)	0 (0 to 500)	0 (0 to 250)		
Platelet transfusion, mL			71 (41 to 100)	<.001
Median (IQR)	0 (0 to 400)	0 (0 to 0)		
Fresh frozen plasma transfusion, mL			-7 (-42 to 28)	.69
Median (IQR)	0 (0 to 0)	0 (0 to 0)		
90-day Follow-up period				
Days alive without ventilator			-0.1 (-0.6 to 0.4)	.64
Median (IQR)	89 (88 to 89)	89 (88 to 89)		
Days alive outside ICU			-0.3 (-0.8 to 0.2)	.24
Median (IQR)	88 (88 to 88)	88 (88 to 88)		
Days alive at home			-0.4 (-1.7 to 1.0)	.60
Median (IQR)	80 (75 to 82)	81 (76 to 82)		
MACE, % ^a	18.3	21.5	-3.2 (-7.4 to 1.0)	.14
No. of patients	127	149		
Acute kidney injury, % ^b	3.3	2.6	0.7 (-1.1 to 2.5)	.43
No of patients	23	18		
Mortality, %	0.3	0.6	-0.3 (-1.0 to 0.4)	.42
No. of patients	2	4		

Abbreviations: ICU, intensive care unit; MACE, major adverse cardiac event.

^a Composite outcome of cardiac death, myocardial injury, acute heart failure, and arrhythmia.

^b Postoperative creatinine level at least doubled from the preoperative level or kidney replacement therapy.

Comparison of the effects of albumin 5%, hydroxyethyl starch 130/0.4 6%, and Ringer's lactate on blood loss and coagulation after cardiac surgery

British Journal of Anaesthesia 112 (2): 255–64 (2014)

Essai randomisé contrôlé, en aveugle

Patients de chirurgie cardiaque

Patients recevant jusqu'à 50ml/kg d'albumine ou HEA ou ringer lactate

Priming de 1500 ml de la solution de l'étude + 100ml de mannitol 20%

Acide tranexamique ou aprotinine

Hypothermie modérée

Evaluation périopératoire par ROTEM

CJP: volume du saignement post opératoire (24h)

Comparison of the effects of albumin 5%, hydroxyethyl starch 130/0.4 6%, and Ringer's lactate on blood loss and coagulation after cardiac surgery

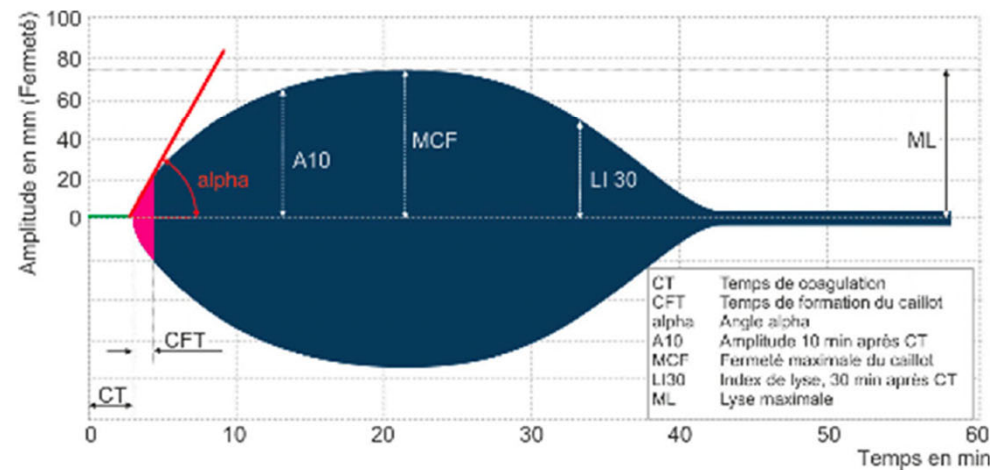
	HA (n=76)	HES (n=81)	RL (n=79)	P-value
Chest tube drainage (ml)	835 (545/1253)	700 (540/1090)	670 (455/1015)	0.0850
PRBCs (ml)	300 (0/600)	300 (0/600)	0 (0/300)	0.0004
PRBCs (units)	1 (0/2)	1 (0/2)	0 (0/1)	0.0004
PRBCs intraoperative (ml)	0 (0/600)	0 (0/600)	0 (0/300)	0.0119
PRBCs postoperative (ml)	0 (0/275)	0 (0/250)	0 (0/0)	0.0333
FFP (%)	8	10	5	0.5152
Platelets (%)	7	14	5	0.1186
Fibrinogen (%)	12	16	4	0.0383
Factor concentrate (%)	3	6	3	0.3921
Percentage of patients receiving				
PRBCs (%)	58	61	34	0.0013
Any blood product (%)	62	64	35	0.0003

British Journal of Anaesthesia **112** (2): 255–64 (2014)

Table 3 Thromboelastometry analysis. HA, 5% human serum albumin; HES, 6% hydroxyethyl starch 130/0.4; RL, Ringer's lactate; CFT, clot formation time; MCF, maximal clot firmness. *P*-values are given as determined by univariate analysis. **P*<0.05 RL vs HES; #*P*<0.05 HA vs RL; †*P*<0.05 HES vs HA; NS, not significant (according to *post hoc* analysis). Values are expressed as medians (25/75% percentile)

	HA (n=76)	HES (n=81)	RL (n=79)	P-value
CFT _{INT} (reference range: 40–100 s)				
Baseline	69 (57/82)	69 (57/81)	74 (64/83)	NS
Arrival in ICU	137 (111/175) [#]	185 (137/253) [†]	107 (85/138)*	<0.0001
After 24 h	100 (85/125) [#]	89 (75/112) [†]	84 (71/109)	0.0042
MCF _{FIB} (reference range: 9–25 mm)				
Baseline	19 (15/22)	19 (15/22)	18 (15/21)	NS
Arrival in ICU	10 (9/13) [#]	7 (6/10) [†]	13 (11/17)*	<0.0001
After 24 h	15 (13/19) [#]	18 (14/21) [†]	18 (16/20)	0.0266

British Journal of Anaesthesia 112 (2): 255–64 (2014)



	HA (n= 76)	HES (n= 81)	RL (n= 79)	P-value
Study solution (ml)				
Intraoperative	2500 (2250/3000)	2500 (2250/2750)	3000 (2500/3500)	<0.0001
Postoperative	750 (500/1000)	625 (500/1000)	750 (500/1000)	0.7717
Total	3250 (2750/3750)	3000 (2750/3500)	3500 (3000/4000)	0.0027
Non-study fluids				
Intraoperative	2800 (2250/3557)	2350 (1900/2900)	3450 (2474/4350)	<0.0001
Postoperative	4757 (3102/5407)	5450 (4380/7090)	5570 (4350/6800)	0.0003
Total	7504 (5378/9147)	7870 (6902/10 220)	8700 (7419/11 143)	0.0006
Fluid balance (ml)				
Intraoperative	3969 (1173)	3573 (1125)	4836 (1298)	<0.001
Postoperative	2272 (1874)	3755 (2454)	3565 (2190)	0.0114
Total	6228 (2456)	7365 (2980)	8336 (2810)	<0.0001
Study solution (ml kg ⁻¹ day ⁻¹)	44 (34/49)	42 (35/48)	47 (41/49)	0.0084
Crystalloid to colloid ratio	1.4 (0.9/2)	1.7 (1.2/2.5)	NA	0.0281
Urine output _{0-24 h} (ml)	2705 (2010/3455)	2734 (1980/3400)	2930 (2070/3540)	0.9518

British Journal of Anaesthesia **112** (2): 255–64 (2014)

COLLOÏDES DE SYNTHÈSE: GÉLATINES

Polypeptides issus de l'hydrolyse de collagène animal

- Gélatine fluides modifiées ou GFM (plasmion, gelofusine)
- Gélatine à pont d'urée (Haemacel)

Pouvoir d'expansion de 0,8

Durée d'action de 4 à 5 heures, élimination rénale

Risque allergique non négligeable (0,85% avec GPU)

ANOMALIE DE L'HÉMOSTASE PAR GÉLATINES

Diminution de l'agregabilité plaquettaire

Diminution du facteur de Willebrand

Diminution de la synthèse de thrombine

de Jonge et al. Thromb Haemost 1998; 79: 286-90

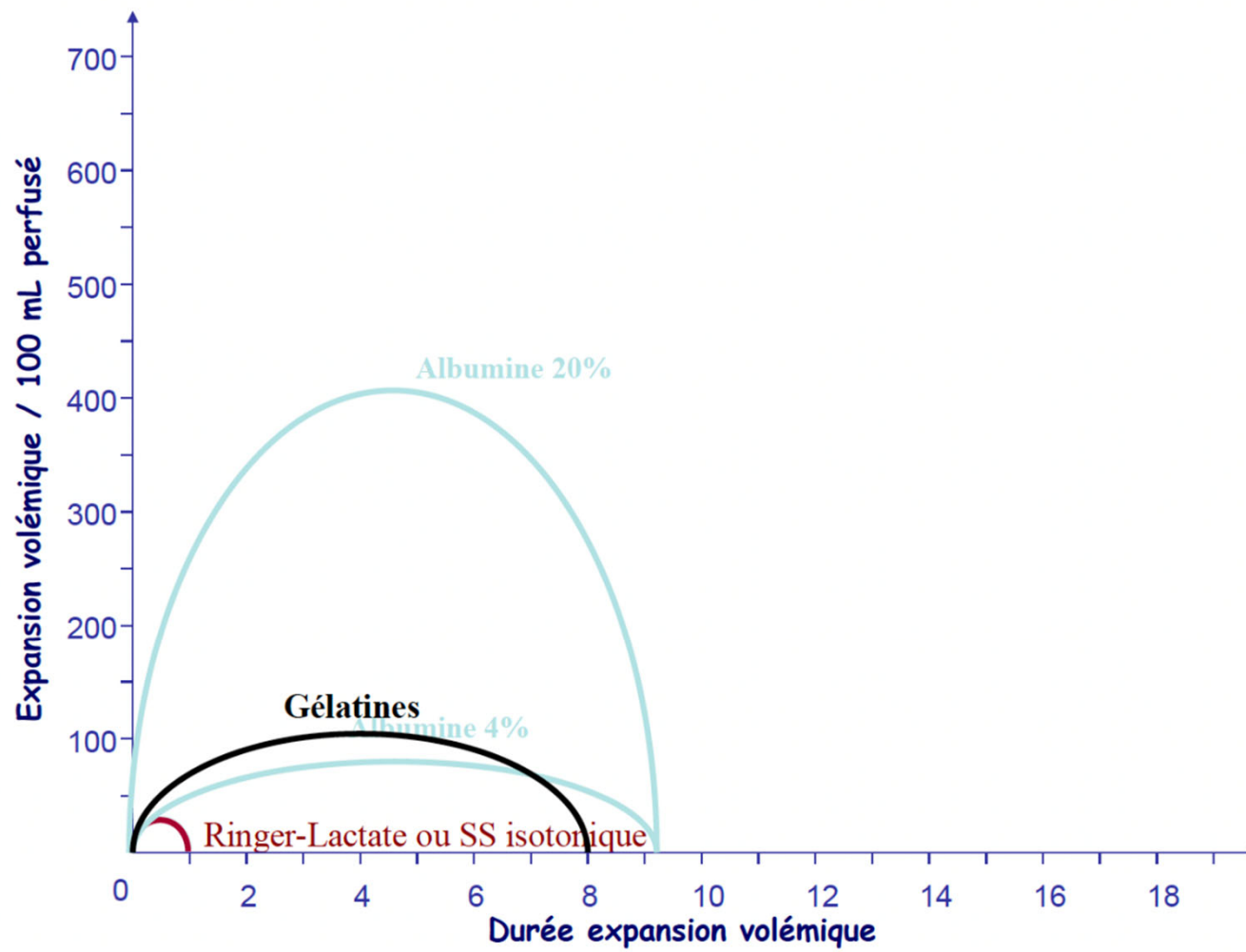
Mortelmans et al. Anesth Analg 1995; 81: 1235-42

In vitro:

Altération de la polymérisation des monomères de fibrine

GFM, GPU diminuent la formation du caillot

Mardel et al. Br J Anaesth 1998; 80: 204-207



EN RÉANIMATION

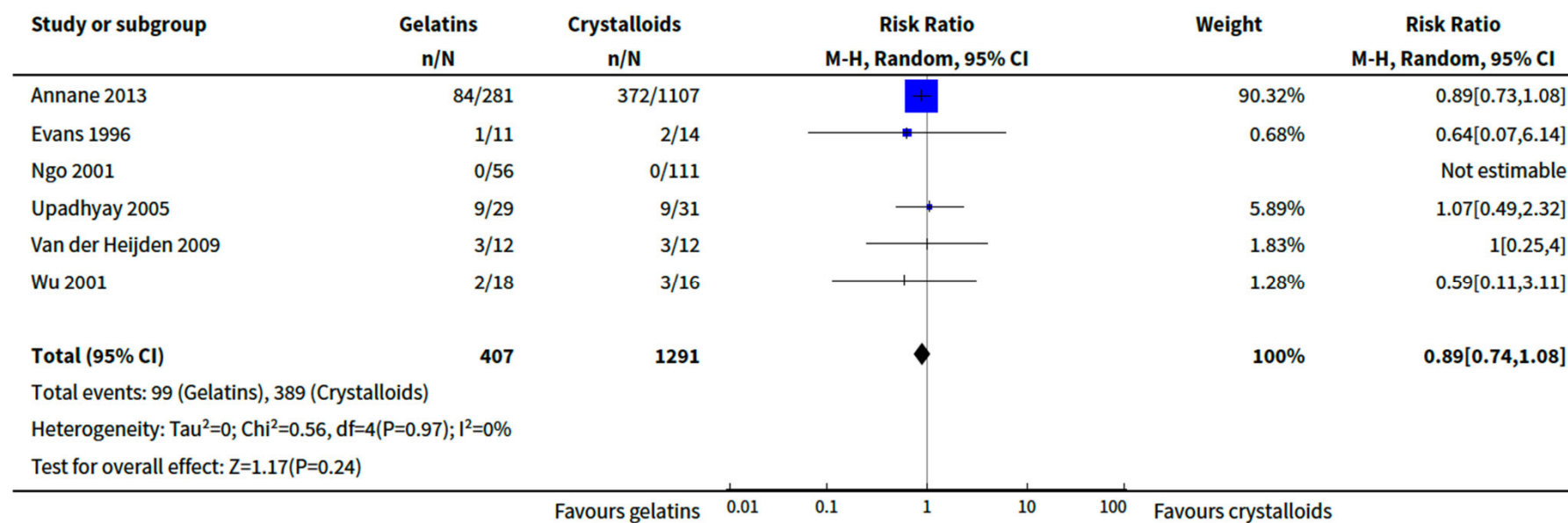


Cochrane Database of Systematic Reviews

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

Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJW, Butler AR, Alderson P, Smith AF, Roberts I

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



Perioperative Gelatin Use Is Associated With Increased Complication Rates and Does Not Prevent Postoperative Fluid Overload in Patients Undergoing Elective Cardiac Surgery

H. Katona et al. / Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 37 (2023) 399–406

Outcome Measures	Crystalloid Group N = 191 PS matched cohort N = 382	Gelatin Group N = 191	P Value
Primary outcome parameters			
Vasoactive-Inotropic Score	3.53 ± 12.22	4.66 ± 10.94	0.351
Postoperative fluid balance/24 h, mL	1,421 ± 1,155	2,255 ± 1,461	< 0.0001
Postoperative fluid overload /24 h, n (%)	6 (3.1%)	21 (11.0%)	0.006
Postoperative gelatin infusion, mL	—	720 ± 350	—

Perioperative Gelatin Use Is Associated With Increased Complication Rates and Does Not Prevent Postoperative Fluid Overload in Patients Undergoing Elective Cardiac Surgery

H. Katona et al. / Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 37 (2023) 399–406

Secondary outcome parameters

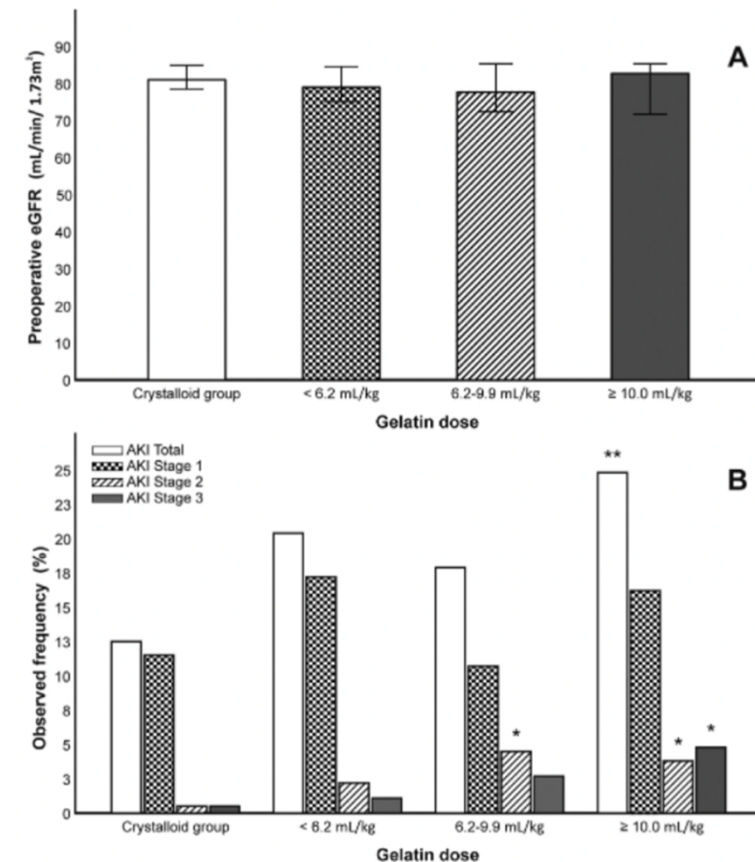
Postoperative blood loss/24 h, mL	468 ± 256	529 ± 316	0.037
Reoperation for bleeding/tamponade, n (%)	5 (2.6%)	8 (4.2%)	0.581
PRC transfusion/24 h, n (%)	18 (9.4%)	32 (16.8%)	0.049
PRC >4 U, n (%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	0.625
Mechanical ventilation, hour	13.6 ± 33.3	22.1 ± 64.5	0.115
MV >24 h, n (%)	13 (6.8%)	12 (6.3%)	1.00
AKI _{total} , n (%)	21 (11.0%)	38 (19.9%)	0.021
AKI stage 1, n (%)	17 (8.9%)	27 (14.1%)	0.143
AKI stage 2, n (%)	0 (0.0%)	6 (3.1%)	0.031
AKI stage 3, n (%)	4 (2.1%)	5 (2.6%)	1.00
RRT, n (%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	0.625
Respiratory failure, n (%)	21 (11%)	17 (8.9%)	0.608
Infection, n (%)	19 (9.9%)	29 (15.2%)	0.174
Sepsis, n (%)	8 (4.2%)	17 (8.9%)	0.108
Gastrointestinal dysfunction, n (%)	16 (8.4%)	29 (15.2%)	0.066
New-onset POAF, n (%)	11 (5.8%)	23 (12.0%)	0.043
Low-cardiac-output-state, n (%)	7 (3.7%)	10 (5.2%)	0.607
Length-of-ICU stay, h	83.2 ± 236.1	81.1 ± 146.0	0.913
Length-of-ICU stay >48 h, n (%)	44 (23.0%)	74 (38.7%)	0.002
Length-of-hospital stay, d	9 ± 10	9 ± 9	0.975
30-day death, n (%)	3 (1.6%)	3 (1.6%)	1.00

Perioperative Gelatin Use Is Associated With Increased Complication Rates and Does Not Prevent Postoperative Fluid Overload in Patients Undergoing Elective Cardiac Surgery

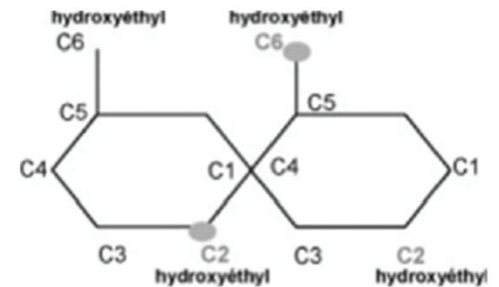
H. Katona et al. / Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 37 (2023) 399–406

Independent Predictors of Length of Intensive Care Unit Stay >48 Hours

Variable	OR	95% CI	P Value
Age >70 y	1.183	0.693-2.022	0.537
Gelatin infusion	1.849	1.085-3.151	0.024
CPB time >120 min	2.149	1.161-3.977	0.015
Preoperative eGFR <45 mL/min/1.73 m ²	2.910	0.931-9.099	0.066
Postoperative AKI	3.506	1.637-7.507	0.001
Preoperative left ventricle EF <35%	3.511	1.042-11.822	0.043
Postoperative sepsis	4.513	0.936-21.760	0.060
New-onset atrial fibrillation	6.234	2.378-16.342	< 0.001
Postoperative low-cardiac-output-state	9.213	1.337-63.477	0.024



COLLOÏDES DE SYNTHÈSE: HEA



Polysaccharide naturels (polymères de glucose) synthétisés à partir de l'amidon de maïs ou de pomme de terre

Hydrolyse enzymatique par l'alpha amylase en C1

Substitution d'un carbone C2 ou C6 par un radical hydroxyle

Hydroxylation de C2 offre une plus grande résistance à l'hydrolyse enzymatique

Le taux de substitution molaire (TSM), correspond au nombre moyen de substitution par molécule de glucose (0 à 1) et conditionne la pharmacocinétique de l'HEA

TSM et substitution C2/C6 (effet amylase en C1) conditionne la durée d'expansion volémique mais aussi la toxicité (accumulation)

Le poids moléculaire et la concentration vont conditionner la pharmacocinétique mais aussi la toxicité et les effets indésirables

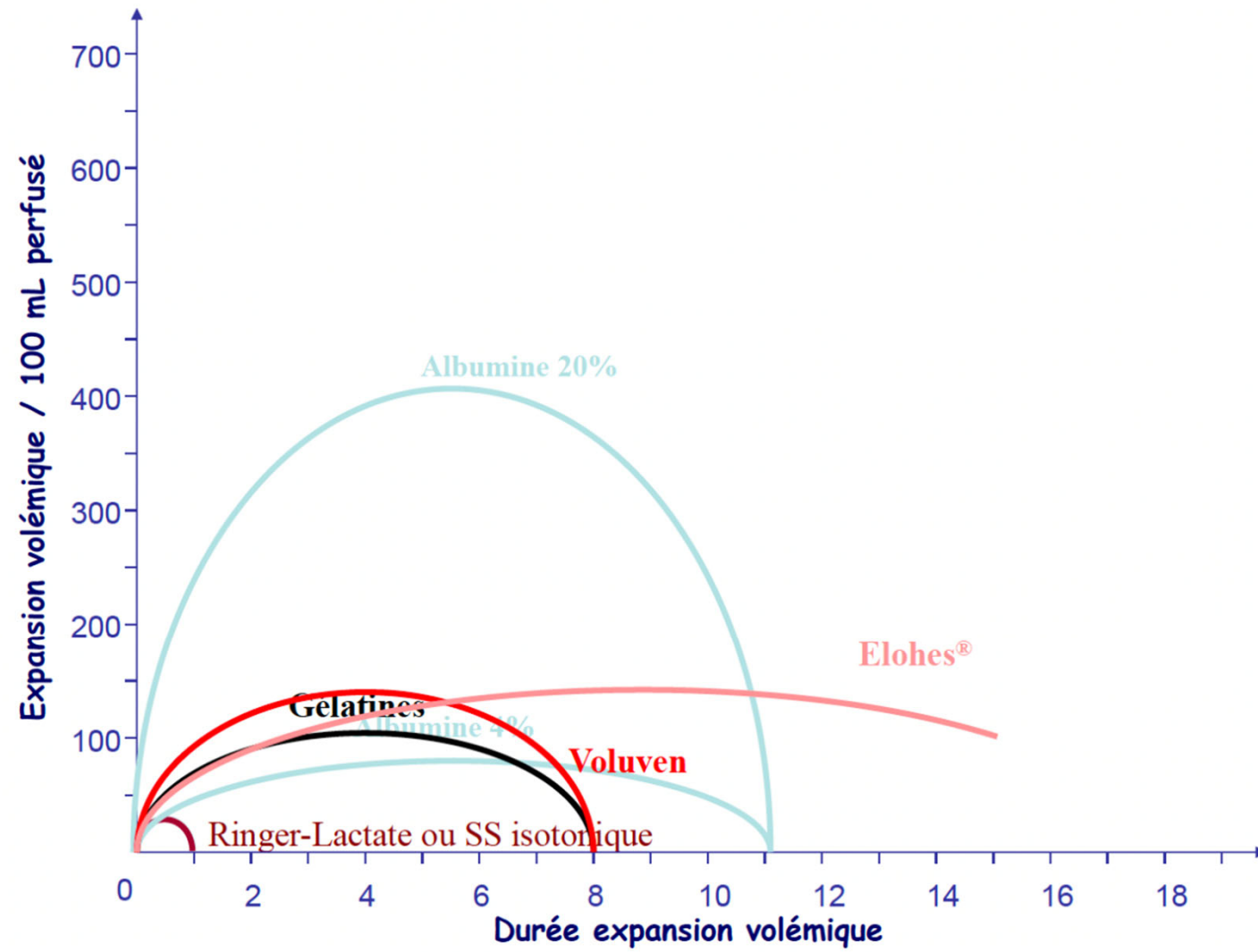
Concentration

Poids moléculaire

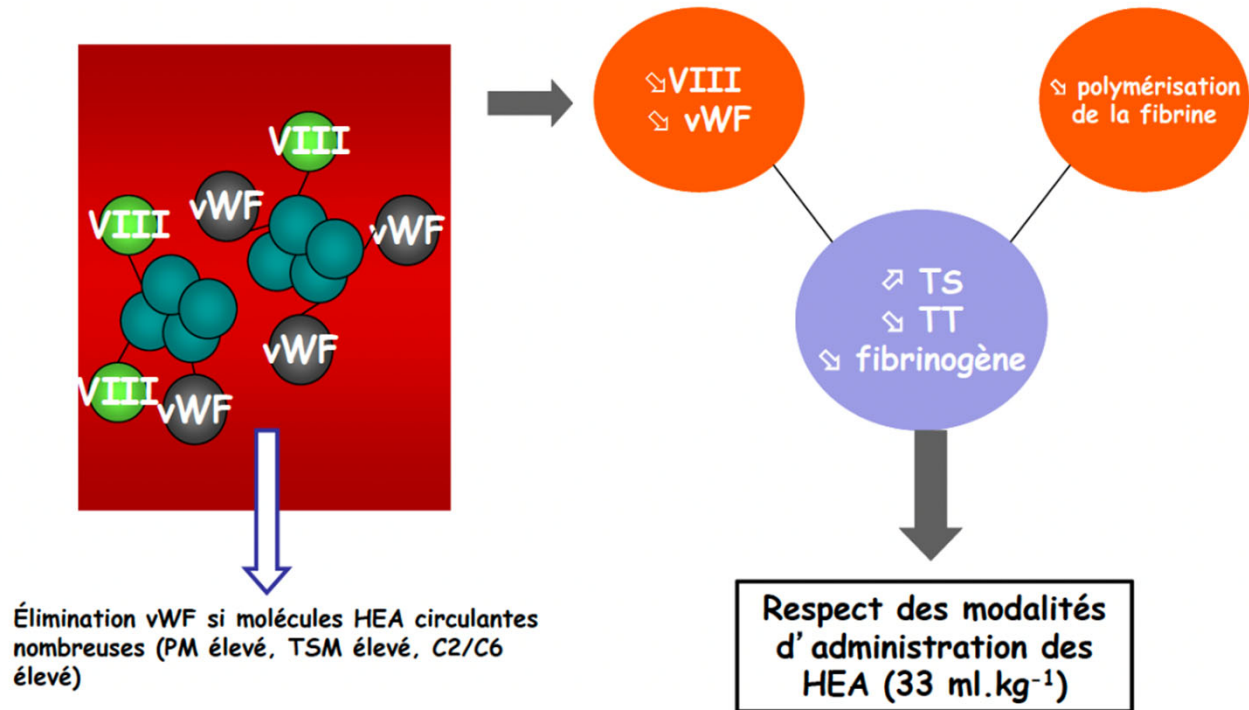
TSM

Voluven 6% 130/0,4

C2/C6 0,9



Anomalies de l'hémostase HEA



TOXICITÉ RÉNALE DES HEA

Caractère hyper oncotique de la molécule, entraîne une chute de la filtration glomérulaire

Dépôts tubulaire d'HEA (vacuoles des tubes proximaux)

Augmentation de la viscosité urinaire tubulaire

Toxicité favorisé par la concentration, le poids moléculaire

Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients

Dr ML Cittanova, MD  • I Leblanc, MD • Prof Ch Legendre, MD • C Mouquet, MD PhD • B Riou, MD PhD • Prof P Coriat

Published: December 14, 1996 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07588-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07588-5)

Etude contrôlée randomisée

20 patients groupe gélatine (plasmion)

27 patients groupe HEA (Elohes) + gélatine (plasmion)

Réanimation hémodynamique des patients en mort encéphalique sur données ETO (standardisée++)

- Plus grande fréquence de dialyse post transplantation (5% vs 33% $p < 0,05$)
- Créatininémie augmentée dans le groupe HEA
- Biopsies retrouvant des lésions osmotiques des tubules proximaux, et ce jusqu'à deux ans après la greffe

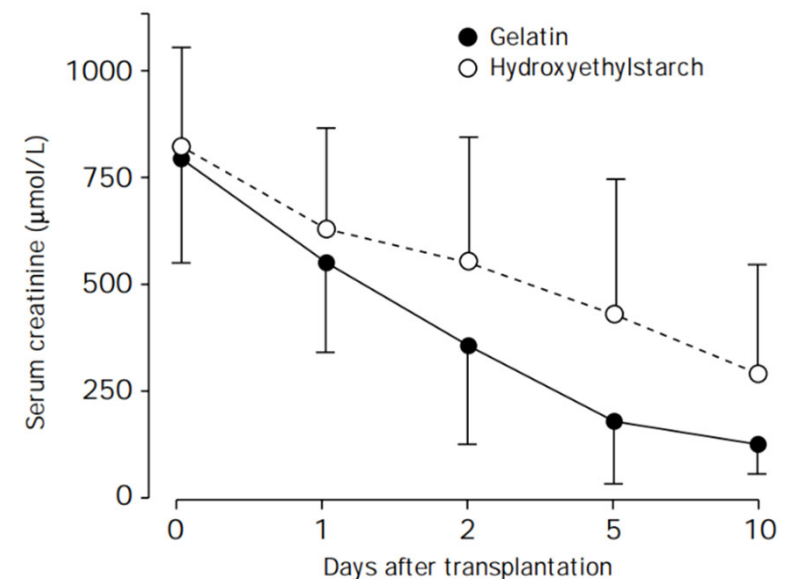
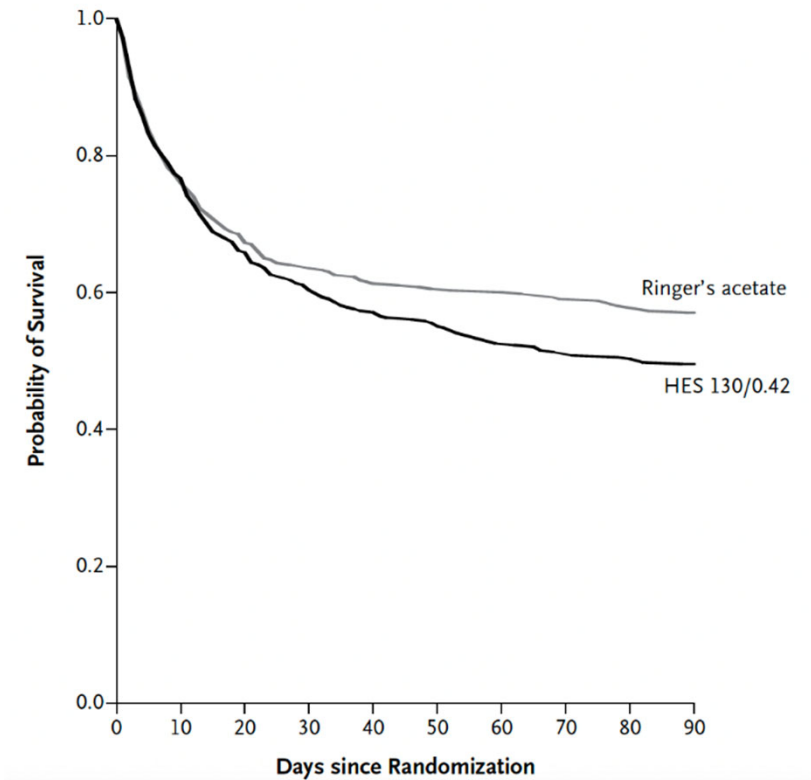
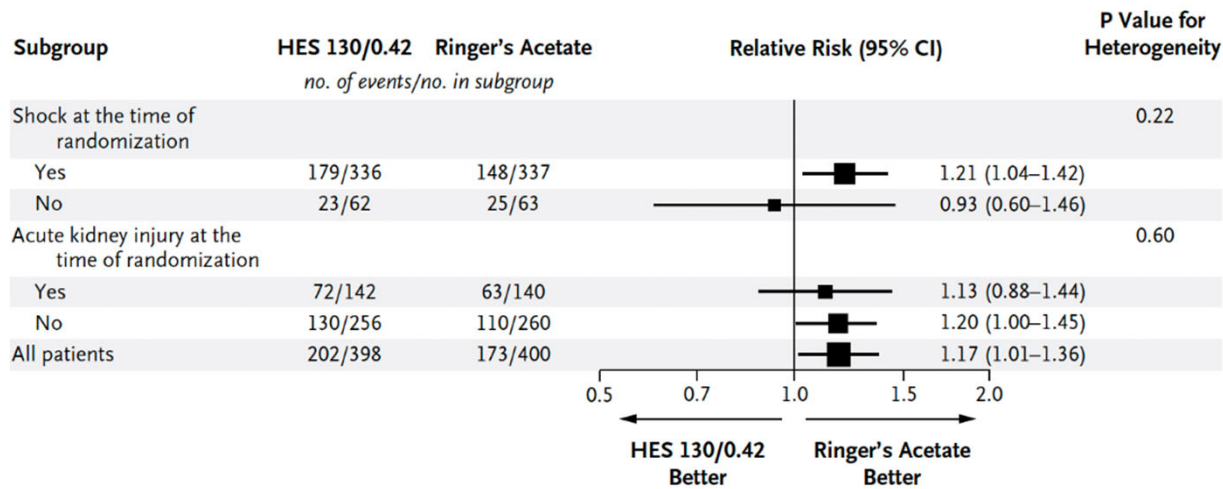


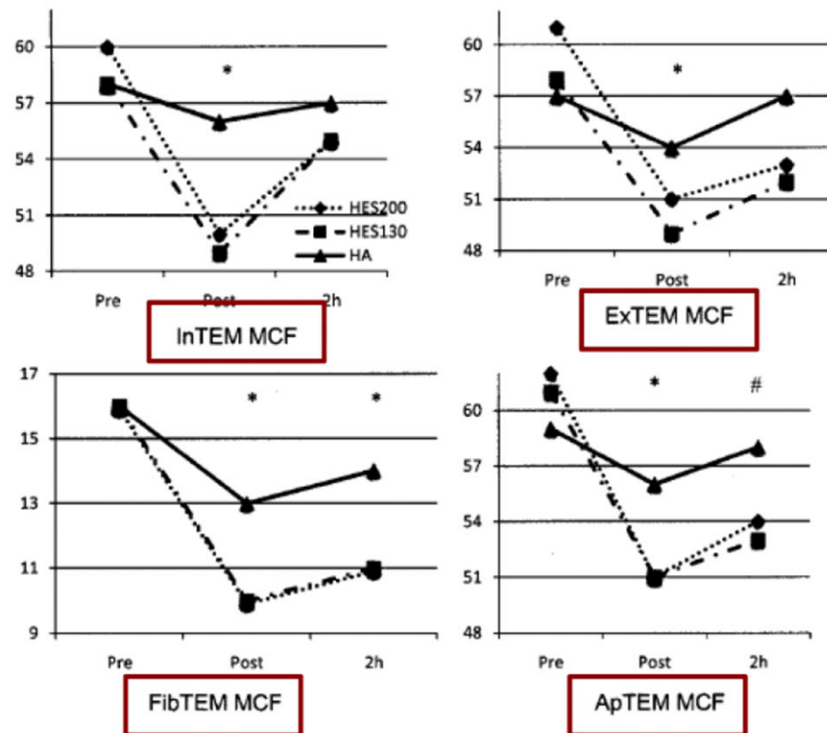
Figure 2: Serum creatinine after transplantation (mean, SD)

Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis



Albumine / HEA 130/0,5

Schramko A et al. Anesth Analg 2009;108:30-6



Albumine 4%
versus
HEA 200/0,5 ou 130/0,4

Moindres altérations in
vitro avec albumine+++



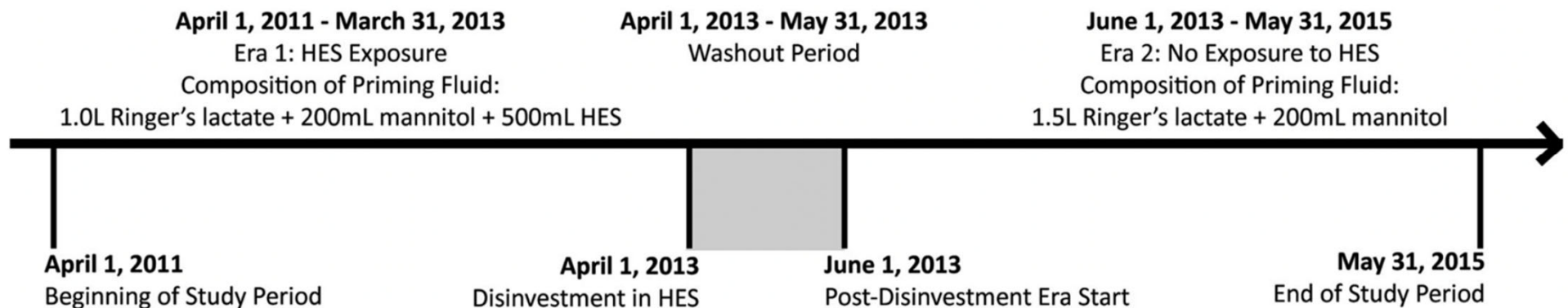


SURVEILLANCE - PHARMACOVIGILANCE

PUBLIÉ LE 26/09/2022 - MIS À JOUR LE 21/10/2022

Suspension des autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments à base d'hydroxyéthylamidon

Clinical impact of disinvestment in hydroxyethyl starch for patients undergoing coronary artery bypass surgery: a retrospective observational study



ENVIE D'EXOTISME?

MANNITOL

Entraîne un mouvement d'eau libre des espaces intra cellulaire vers l'espace extracellulaire

Elimination rénale, métaboliquement inactif (demi vie 30 à 100 minutes)

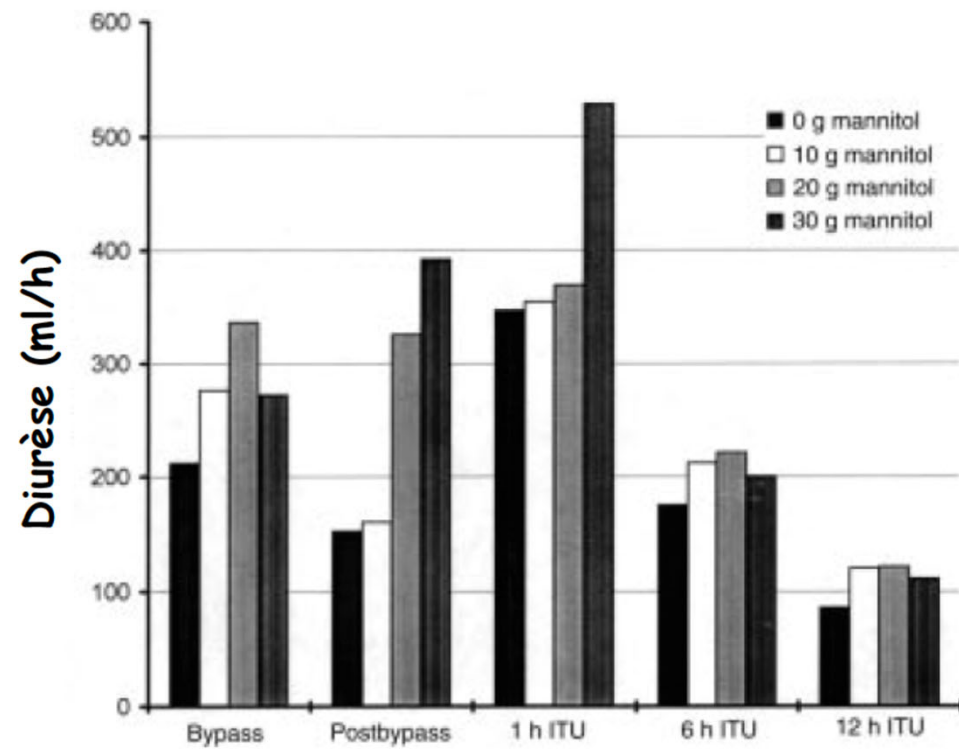
Faible réabsorption tubulaire

Est responsable d'une diurèse osmotique

Aurait des effets réno-protecteurs au cours de processus ischémique

- Elimination des débris tubulaires
- Diminution de l'œdème des cellules tubulaires
- Diminution de l'œdème glomérulaire
- Augmentation du débit sanguin rénal
- Effet scavenger des radicaux libres présents lors de la reperfusion

Effet systémiques (extension du volume extra cellulaire, diminution de la viscosité sanguine, inhibition de la libération de rénine...)



Fisher AR et al. *Perfusion* 1998; 13: 181–186





The effect of mannitol on renal function following cardio-pulmonary bypass in patients with normal pre-operative creatinine★

Chirurgie cardiaque avec CEC (n=40)

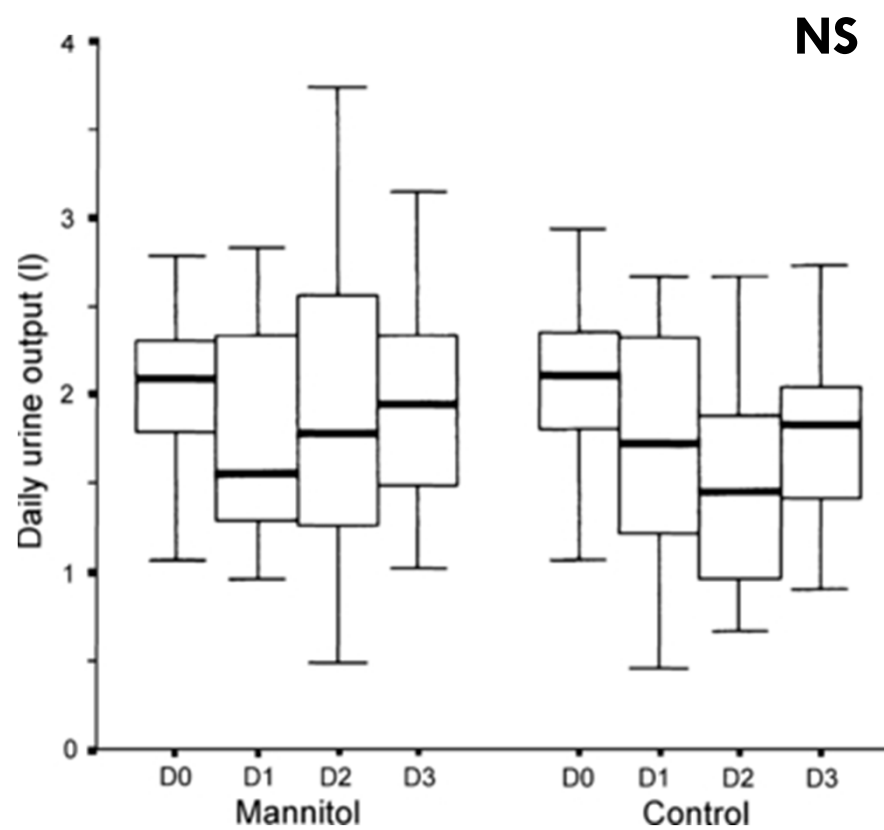
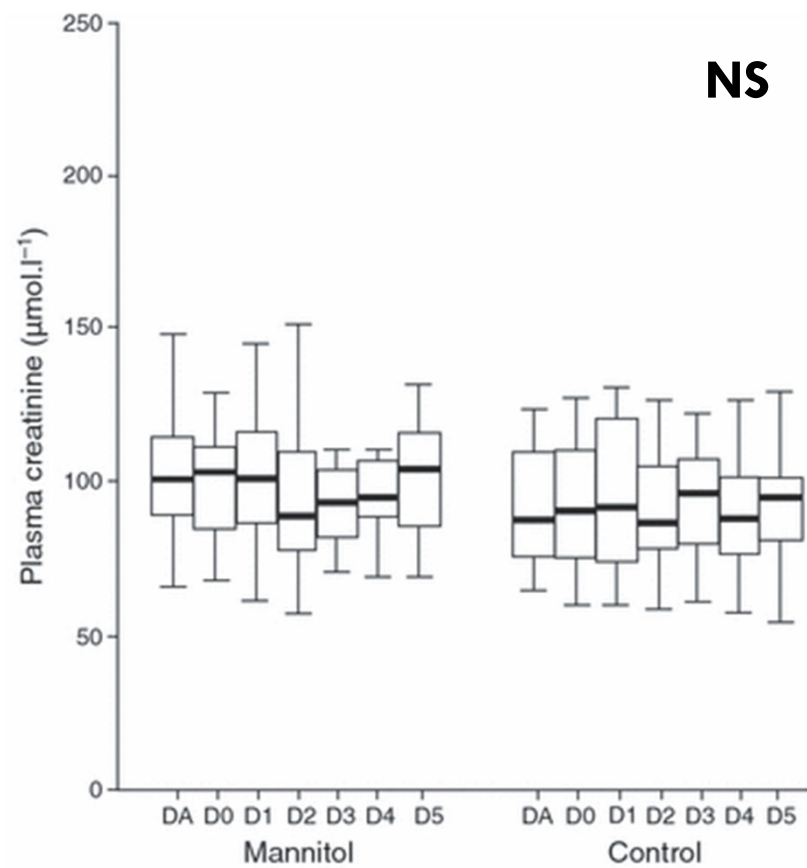
Patients avec fonction rénale normale en préopératoire (créat < 130 µmol/l)

Etude randomisée, groupe mannitol 0,5g/kg vs placebo

Priming de 1000ml de solution d'Hartmann + 500ml de gelofusine+5000UI d'héparine

CEC en hypothermie à 30C°

Critères de jugement: diurèse, microalbuminurie, créatinine, urée plasmatique sur 5 jours





The effect of mannitol on renal function after cardiopulmonary bypass in patients with established renal dysfunction*

Smith MNA et al.

Chirurgie cardiaque avec CEC (n=50)

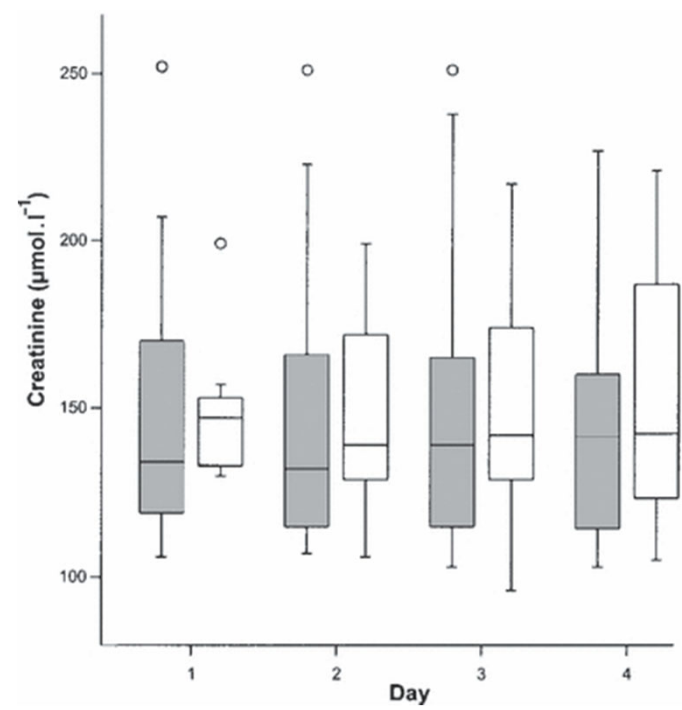
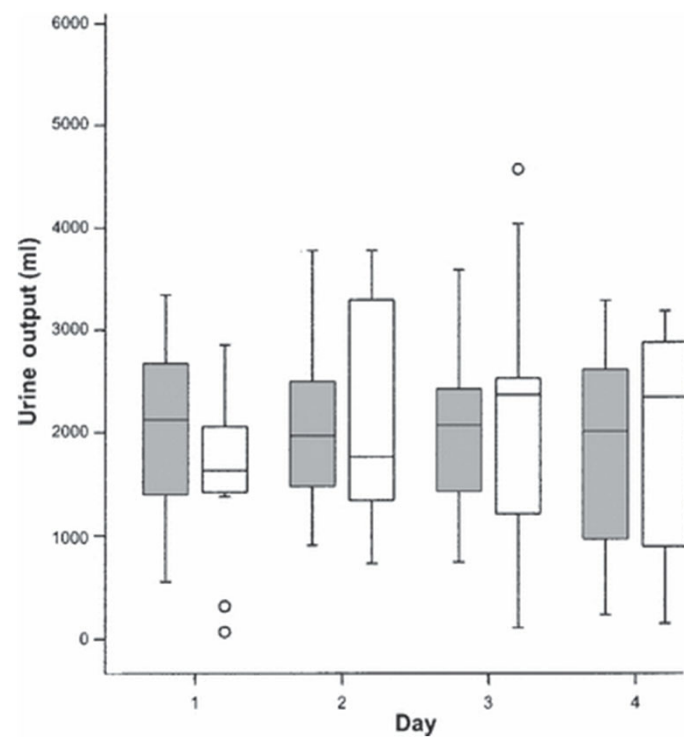
Insuffisance rénale pré opératoire (créatininémie entre 130 et 250 $\mu\text{mol/l}$)

Etude randomisé en deux groupes (mannitol 0,5g/kg de mannitol vs placebo)

Priming par 1000ml de solution d'Hartmann + 500ml de gelofusine + 5000 UI d'héparine

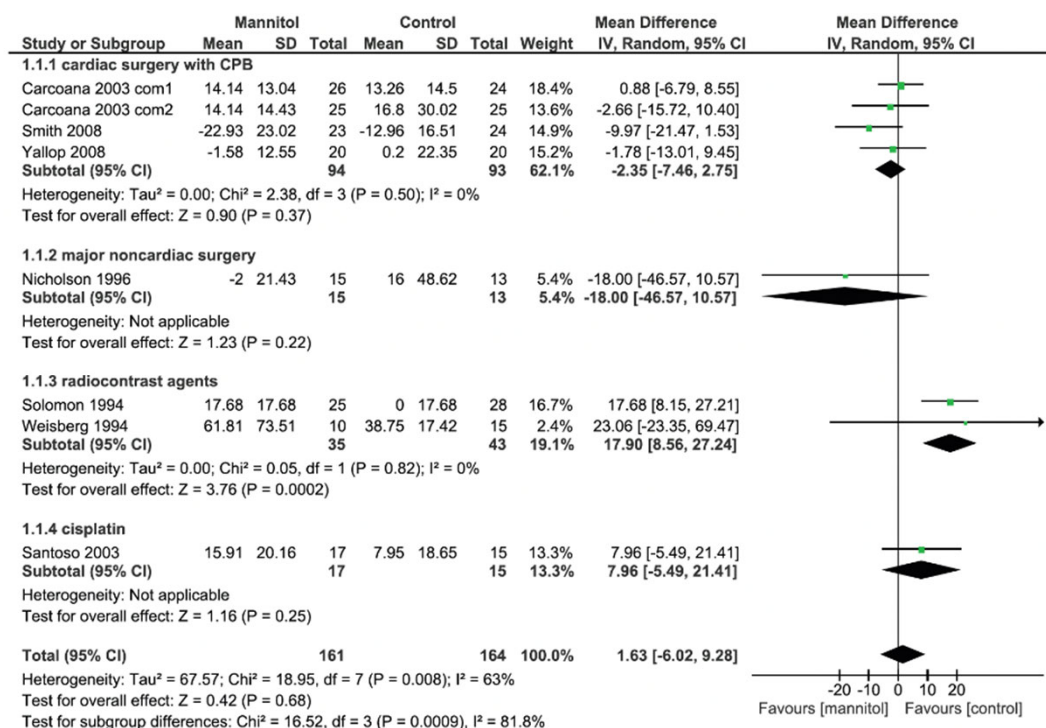
CEC en hypothermie à 32°C

Critères de jugement : diurèse, créatininémie et urée plasmatique sur 4 jours



Intravascular Administration of Mannitol for Acute Kidney Injury Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis

Bo Yang^{1,2}, Jing Xu^{1,2}, Fengying Xu², Zui Zou², Chaoyang Ye¹, Changlin Mei^{1*}, Zhiguo Mao^{1*}



Meta analyse de 2014.
Pool 9 études dont 4 en
chirurgie cardiaque.

Study or Subgroup	Mannitol			Control			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
1.1.1 cardiac surgery with CPB									
Carcoana 2003 com1	14.14	13.04	26	13.26	14.5	24	18.4%	0.88 [-6.79, 8.55]	
Carcoana 2003 com2	14.14	14.43	25	16.8	30.02	25	13.6%	-2.66 [-15.72, 10.40]	
Smith 2008	-22.93	23.02	23	-12.96	16.51	24	14.9%	-9.97 [-21.47, 1.53]	
Yallop 2008	-1.58	12.55	20	0.2	22.35	20	15.2%	-1.78 [-13.01, 9.45]	
Subtotal (95% CI)			94			93	62.1%	-2.35 [-7.46, 2.75]	
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.38, df = 3 (P = 0.50); I² = 0%									
Test for overall effect: Z = 0.90 (P = 0.37)									

1.1.2 major noncardiac surgery

Nicholson 1996	-2	21.43	15	16	48.62	13	5.4%	-18.00 [-46.57, 10.57]	
Subtotal (95% CI)			15			13	5.4%	-18.00 [-46.57, 10.57]	

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: $Z = 1.23$ ($P = 0.22$)

1.1.3 radiocontrast agents

Solomon 1994	17.68	17.68	25	0	17.68	28	16.7%	17.68 [8.15, 27.21]	
Weisberg 1994	61.81	73.51	10	38.75	17.42	15	2.4%	23.06 [-23.35, 69.47]	
Subtotal (95% CI)			35			43	19.1%	17.90 [8.56, 27.24]	

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 0.05$, $df = 1$ ($P = 0.82$); $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: $Z = 3.76$ ($P = 0.0002$)

1.1.4 cisplatin

Santoso 2003	15.91	20.16	17	7.95	18.65	15	13.3%	7.96 [-5.49, 21.41]	
Subtotal (95% CI)			17			15	13.3%	7.96 [-5.49, 21.41]	

Heterogeneity: Not applicable

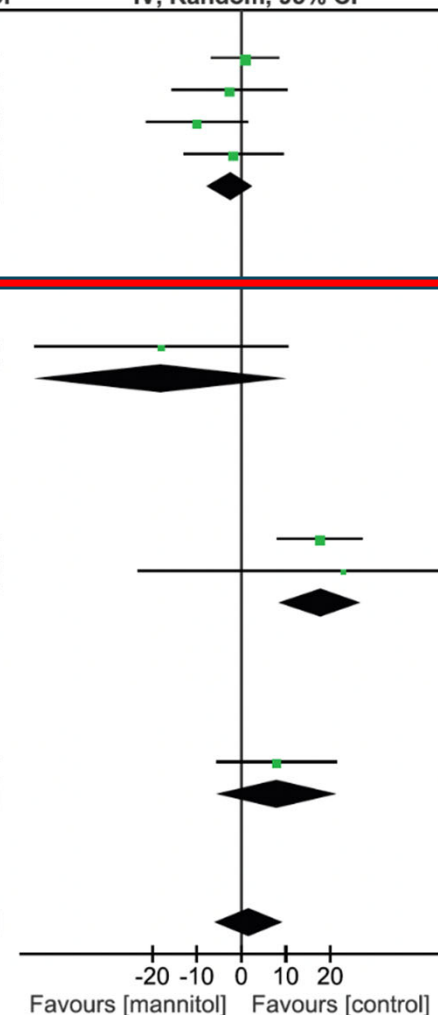
Test for overall effect: $Z = 1.16$ ($P = 0.25$)

Total (95% CI)			161			164	100.0%	1.63 [-6.02, 9.28]	
-----------------------	--	--	------------	--	--	------------	---------------	---------------------------	--

Heterogeneity: $\tau^2 = 67.57$; $\chi^2 = 18.95$, $df = 7$ ($P = 0.008$); $I^2 = 63\%$

Test for overall effect: $Z = 0.42$ ($P = 0.68$)

Test for subgroup differences: $\chi^2 = 16.52$, $df = 3$ ($P = 0.0009$), $I^2 = 81.8\%$



CONCLUSION

Limitier au maximum les apports hydrosodés inutiles

Favoriser le rétropriming

Privilégier les solutions balancés

Méfiance concernant les tampons

L'utilisation de colloïdes dans le priming limite la chute de pression oncotique et le BES

Mais risque de coagulopathie, de néphrotoxicité, et d'allergie non nul++

Innocuité de l'albumine humaine questionnée

Le mannitol n'apporte aucun avantage en terme de protection rénale