

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ISOVOL, RESTORVOL, VOLUVEN (hydroxyéthylamidon), solutés de remplissage colloïde

Place en 2^{ème} intention restreinte aux hypovolémies liées aux pertes sanguines aigues en raison d'une surmortalité observée et en cas de sepsis en réanimation

L'essentiel

- ▶ Les solutés de remplissage à base d'hydroxyéthylamidons (HEA) ont désormais l'AMM uniquement dans le traitement de l'hypovolémie due à des pertes sanguines aiguës lorsque l'utilisation des cristalloïdes seuls est jugée insuffisante.
- ▶ Leur utilisation est associée à une surmortalité à 90 jours dans un cadre de sepsis et chez des patients relevant d'une réanimation. A ce jour, on ne peut extrapoler ce risque aux cas de pertes sanguines aiguës.
- ▶ Les cristalloïdes suffisent très souvent à rétablir rapidement la volémie. Les solutés à base d'HEA ont un intérêt modéré, uniquement dans un contexte post-opératoire, pour la prise en charge d'une hémorragie aiguë.

Stratégie thérapeutique

- Dans les hypovolémies dues à des pertes sanguines aiguës, les cristalloïdes (solutés de chlorure de sodium, solution de Ringer) sont utilisés en première intention dans l'attente d'une possible transfusion lorsque celle-ci est nécessaire. Les doses nécessaires pour rétablir une volémie satisfaisante sont peu différentes de celles des colloïdes (environ 1,4 fois supérieure).
- Dans les rares cas où les cristalloïdes ne permettent pas de rétablir rapidement la volémie, il est possible d'utiliser des solutions à base d'HEA et parfois une solution d'albumine. Les solutions à base d'HEA sont réservées à la prise en charge des hémorragies aiguës et aux hypovolémies secondaires à une intervention chirurgicale particulièrement hémorragique, en l'absence de contre-indication.

Données cliniques

- Les données d'efficacité initiales sont de mauvaise qualité méthodologique : faibles effectifs, études ouvertes pour certaines et résultats portant sur des critères d'évaluation clinique intermédiaires. Depuis quelques années de nombreuses études portant sur la tolérance rénale et la mortalité à moyen terme (1 à 3 mois) ont été publiées. Des études ont permis de conclure que les HEA avaient un effet rénal délétère chez les malades présentant un sepsis et chez ceux relevant d'une hospitalisation en réanimation. Une surmortalité a été constatée à 90 jours chez les patients présentant un sepsis. Sans permettre de conclure, ces études ont soulevé un doute quant à l'existence d'une surmortalité liée aux HEA, quelles que soient les causes d'hypovolémie. Par la suite, trois méta-analyses ont confirmé les effets des HEA sur un surcroit de recours à la dialyse par rapport à un cristalloïde :
 - deux d'entre elles ont montré une surmortalité ($RR=1,09$ IC95% [1,02-1,17] et $RR=1,10$ IC95% [1,02-1,19]),
 - une 3^{ème} méta-analyse a trouvé des résultats non significatifs ($R=1,08$ IC95% [0,97 - 1,21]), mais proches du seuil de significativité et peu différents de ceux constatés dans les 2 autres méta-analyses (risque relatif de l'ordre de 1,1).

- En octobre 2013, un nouvel essai clinique (CRISTAL) randomisé ouvert a inclus 2 857 patients en choc hypovolémique de causes diverses. Les résultats n'ont pas montré de différence sur la mortalité à 28 jours, mais à 90 jours la mortalité a été plus élevée avec les cristalloïdes, 30,7% de décès dans le groupe colloïde et 34,2% dans le groupe cristalloïde (RR = 0,92 IC95% [0,86-0,99]).
- Il n'y a pas de donnée de mortalité ou de tolérance rénale à moyen terme sur l'utilisation des cristalloïdes dans l'indication actuelle des HEA.
- L'ensemble des résultats est en faveur d'une majoration du risque de mortalité à 90 jours associés à l'utilisation des HEA de l'ordre de 1,1 dans le cadre du sepsis et chez des patients de réanimation. Compte tenu de l'absence d'étude de mortalité et de tolérance dans l'indication actuelle et des résultats de l'étude CRISTAL, l'extrapolation de la surmortalité à l'ensemble des situations d'hypovolémie, en particulier à celles de cause hémorragique, reste discutable.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ISOVOL 6%, RESTORVOL et VOLUVEN est modéré après échec des cristalloïdes, dans la nouvelle indication de l'AMM uniquement dans un contexte post-opératoire, ou pour la prise en charge d'une hémorragie aiguë.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 29 octobre 2014 (CT-13550-13279-12815) disponible sur www.has-sante.fr

i

ⁱ ** Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »