

available at www.sciencedirect.comjournal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>

MISE AU POINT

Perfusions intraveineuses dans le sepsis

Intravenous perfusion during sepsis

J.-L. Vincent*, D. de Backer, M. Piagnerelli

Service des soins intensifs polyvalents, hôpital Erasme, université de Bruxelles, route de Lennik 808, 1070 Bruxelles, Belgique

Disponible sur internet le 15 mars 2007

MOTS CLÉS

Liquides ;
Réanimation ;
Infection ;
Coagulation ;
Effets secondaires ;
Lactate ;
Endothélium

Résumé Les perfusions intraveineuses font partie de la base même de la réanimation des états septiques, non seulement pour compenser les pertes liquidiennes mais aussi pour augmenter le volume plasmatique et atteindre un état hyperkinétique. Chaque type de solution intraveineuse a ses avantages et ses inconvénients. Les cristalloïdes peuvent conduire à des œdèmes importants. L'albumine est onéreuse. Parmi les colloïdes de synthèse, les gélatines sont moins efficaces et peuvent entraîner des réactions anaphylactoides, tandis que les solutions d'hydroxyéthylamidon s'accumulent dans l'organisme, altèrent l'hémostase et peuvent compromettre la fonction rénale. Ultiment, il faut accepter que toute solution a certains inconvénients, surtout en grandes quantités, si bien qu'il est souvent préférable de recourir à plusieurs types de solution.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Fluid;
Intensive care;
Infection;
Coagulation;
Adverse event;
Lactate;
Endothelium

Abstract Intravenous fluids play a fundamental role in the resuscitation of patients with sepsis, not only to compensate for liquid losses, but also to augment plasma volume and contribute to reach an hyperkinetic state. Each intravenous fluid has its advantages and disadvantages. Crystalloids can be associated with the development of considerable edema. Albumin is expensive. Among the synthetic colloids, gelatins are the least effective and can cause anaphylactoid reactions, while hydroxyethyl starches can accumulate in the organism, alter hemostasis, and compromise renal function. Ultimately, it must be accepted that all solutions have drawbacks, especially when used in large quantities, so that it is often better to use several types of fluid.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

Le sepsis est un syndrome caractérisé par des interactions complexes entre le pathogène infectant et la réponse

inflammatoire de l'hôte. Le sepsis entraîne la libération de nombreux médiateurs, qui vont modifier le tonus vasculaire, altérer l'endothélium et augmenter la perméabilité capillaire.

L'administration de liquides intraveineux est une composante essentielle du traitement du sepsis, pour plusieurs raisons. D'abord, des pertes liquidiennes importantes peuvent être entraînées par la maladie elle-même (par

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jlvincent@ulb.ac.be (J.-L. Vincent).

exemple : les diarrhées des gastroentérites), ou par la fièvre (sudations) ; elles peuvent être majorées par un déficit d'apport en raison de l'état léthargique du malade. De plus, les altérations de perméabilité capillaire entraînent la fuite de liquides dans les œdèmes. Par ailleurs, les mêmes médiateurs entraînent une vasodilatation avec séquestration de liquides (notamment dans le territoire splanchnique), qui exige une expansion vasculaire ; cela d'autant plus que l'état hémodynamique doit être hyperkinétique pour rencontrer les besoins accrus en oxygène des tissus, surtout en présence d'altérations de l'extraction d'oxygène. Les besoins d'application de ventilation mécanique avec augmentation des pressions intrathoraciques peuvent encore majorer les besoins liquidiens.

Le choix des liquides à perfuser dans le sepsis sera déterminé par plusieurs facteurs. Le principal concerne la formation d'œdèmes. Les pressions hydrostatiques peuvent s'élever facilement suite à la dépression myocardique induite par le sepsis (qui affecte à la fois la fonction systolique et diastolique) et à la diminution de compliance veineuse. Les altérations de perméabilité capillaire entraînent aussi une fuite accrue des liquides administrés. L'administration de perfusions liquidiennes pourrait donc altérer l'oxygénation tissulaire en augmentant la distance de diffusion pour l'oxygène : cela pourrait altérer les échanges gazeux au niveau pulmonaire et aggraver les altérations d'extraction en oxygène au niveau périphérique. Le risque d'aggravation de l'œdème pulmonaire a été documenté dans diverses études, mais les conséquences sur l'oxygénation artérielle sont généralement limitées. Le risque d'aggravation des altérations d'extraction d'oxygène en périphérie n'a pas été bien étudié, et a porté en général sur des études à court terme.

Compartiments liquidiens

Pour comprendre les altérations de volémie chez les patients septiques, il faut garder à l'esprit les espaces de distribution dans l'organisme (Fig. 1) :

L'eau totale représente 60 à 70 % du poids corporel, c'est-à-dire de l'ordre de 45 l chez l'adulte. Le secteur intracellulaire représente quelque deux tiers de l'eau totale, et l'espace extracellulaire est représenté pour

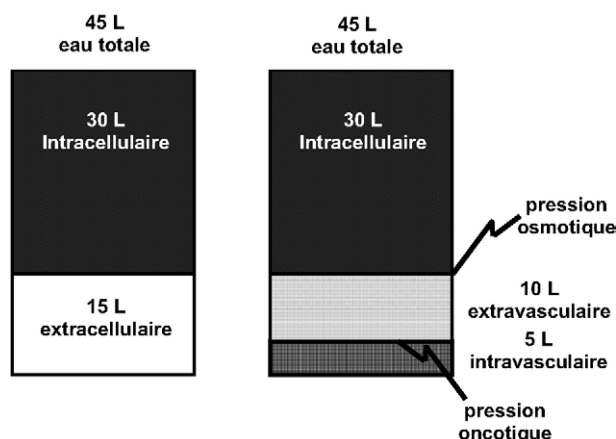


Figure 1 Répartition de l'eau dans l'organisme.

deux tiers par l'espace interstitiel et un tiers (soit 5 l) par l'espace intravasculaire.

Les échanges entre les espaces intra- et extracellulaire sont réglés par l'osmolarité, qui doit rester identique de part et d'autre de la membrane cellulaire. Les changements d'osmolarité extracellulaire entraînent des échanges aqueux correspondants. Ainsi, la perfusion d'une solution hypotonique entraîne une entrée d'eau dans les cellules, et la perfusion d'une solution hypertonique entraîne le phénomène inverse.

En revanche, les échanges liquidiens de part et d'autre de la paroi vasculaire sont réglés par le gradient de pressions hydrostatiques, auquel s'oppose le gradient de pressions oncotiques, selon l'équation de Starling, $Q_f = K_f [P_{mv} - P_{pmv}] - \sigma (\pi_{mv} - \pi_{pmv})$ dans laquelle Q_f représente le flux d'eau au travers de la membrane vasculaire, P_{mv} et P_{pmv} représentent les pressions hydrostatiques intra- et extravasculaires, π_{mv} et π_{pmv} les pressions oncotiques intra- et extravasculaires et K_f et σ les constantes définissant les propriétés de la membrane capillaire. Le coefficient de réflexion σ , compris entre 0 et 1, représente le degré de perméabilité de la membrane aux grosses molécules. Dans les états inflammatoires comme le sepsis, les altérations endothéliales entraînent une diminution de ce coefficient, si bien que l'influence des pressions oncotiques diminue.

Colloïdes versus cristalloïdes ?

La question n'est pas vraiment celle-là, car tous les malades reçoivent des cristalloïdes, qui doivent représenter la base de la réanimation liquidienne.

La question est de savoir s'il faut adjoindre des colloïdes aux cristalloïdes quand la quantité de liquide à perfuser est importante. Dans l'affirmative, la question est plutôt de savoir quel colloïde faut-il préférer et en quelle quantité ?

Les colloïdes, qui contiennent des molécules de poids moléculaire relativement élevé, permettent de maintenir davantage la pression oncotique, et ont donc une plus longue persistance intravasculaire. Les cristalloïdes, faits de petites particules dissoutes dans l'eau, passent plus facilement la barrière endothéliale, et ont donc une persistance intravasculaire plus courte. On estime généralement qu'il faut administrer trois fois plus de cristalloïdes que de colloïdes pour obtenir le même effet volémique.

Au cours du sepsis, les altérations de perméabilité vasculaire entraînent une plus grande fuite de colloïdes dans l'interstitium. On peut craindre que l'augmentation de la pression oncotique périmicrovasculaire ne soit en fait délétère et participe à l'altération de la microcirculation locale, entraînant une persistance plus grande de l'œdème. Il n'y a toutefois pas d'évidence expérimentale ou clinique pour le démontrer. Il est aussi sans doute exagéré de penser que la membrane capillaire puisse perdre toutes ses qualités dans le sepsis. En effet, les études utilisant l'albumine comme solution de remplissage chez les patients septiques, ont montré que l'administration d'albumine augmente effectivement l'albuminémie et diminue les œdèmes [1,2].

Solutions intraveineuses

Colloïdes

Naturels-l'albumine

L'albumine humaine représente le colloïde naturel par excellence, puisque l'albumine à elle seule, avec son poids moléculaire de 69 000, rend compte de près de 80 % de la pression oncotique du plasma. Le plasma frais congelé pourrait représenter une alternative, mais son administration doit être réservée soit au contrôle soit à la prévention (avant une intervention sanglante) de saignements importants associés à une coagulopathie.

La demi-vie plasmatique n'est que de quelques heures, en raison d'échanges entre le secteur intra- et extravasculaires, mais la demi-vie d'élimination est d'environ 18 jours. L'albumine joue un rôle naturel important, non seulement par le maintien de la pression oncotique du plasma, mais aussi en tant qu'antioxydant naturel et de transporteur d'une série de molécules naturelles aussi bien que de médicaments.

Effets secondaires. Les solutions d'albumine restent très bien tolérées et sûres. Des questions avaient été soulevées quant à une augmentation possible de la mortalité chez les malades recevant de l'albumine [3]. Toutefois, la vaste étude multicentrique (Australie-Nouvelle Zélande) SAFE [4] a montré la sécurité de l'albumine. Cette étude a consisté à randomiser 7000 patients ayant besoin d'un « fluid challenge » pour recevoir soit une solution d'albumine 4 % soit une solution salée à 0,9 %. La mortalité n'était pas accrue dans le groupe ayant reçu de l'albumine.

Expérience dans le sepsis. Les études expérimentales et cliniques ont mis en évidence des effets anti-oxydants et anti-inflammatoires de l'albumine.

Les études contrôlées chez le malade grave ont suggéré que l'administration d'albumine pouvait diminuer la morbidité [2,5]. L'étude SAFE [4] a suggéré une réduction de mortalité chez les malades en sepsis sévère : la mortalité était de 185/603 (30,7 %) dans le groupe albumine et de 217/615 (35,3 %) dans le groupe solution salée ($p = 0,09$).

Il faut également rappeler une étude récente chez les enfants atteints de malaria sévère, où l'administration d'albumine était associée à une réduction significative de la mortalité par rapport à l'administration de perfusion salée (2/56 vs 11/61, $p = 0,013$) [6].

L'albumine peut avoir des effets bénéfiques au cours d'infections chez les patients cirrhotiques. Sort et al. [7] ont montré une amélioration de la fonction rénale associée à une diminution de mortalité chez les malades cirrhotiques ayant une péritonite bactérienne spontanée.

Colloïdes synthétiques

Étant donné la difficulté de préparer les solutions d'albumine (et donc leur coût), des efforts ont été déployés depuis très longtemps pour tenter de développer des solutions alternatives. C'est ainsi que des solutions de gomme d'acacia ou de pectines extraites de pommes ont été essayées avec un succès limité dans la première moitié du XX^e siècle. C'est essentiellement dans les années 1960 que les trois types de solutions alternatives modernes ont fait leur apparition clinique : les gélatines, les dextrans et les

hydroxyethylamidons (HEA). Toutes ces molécules sont dites « polydispersées », en raison de la variabilité de la taille des molécules.

Gélatines. Elles sont un hydrolysate de collagène d'origine bovine. Il s'agit soit de molécules succinylées (encore appelées modifiées) soit de polypeptides reliés par des ponts d'urée (encore appelées polygelines).

Le poids moléculaire est de 30 à 35 000, c'est-à-dire la moitié de celui de l'albumine. Il s'agit donc de colloïdes relativement peu efficaces, par leur effet oncotique limité (l'effet initial n'est que d'environ 80 %) et leur temps de persistance intravasculaire assez court (deux à trois heures). Leur intérêt dans le sepsis est assez limité, mais ces solutions ont l'avantage d'être relativement bon marché.

Effets secondaires. Les solutions de gélatine peuvent entraîner des réactions anaphylactiques, mais qui sont toutefois généralement passagères et de faible sévérité ; il s'agit rarement de choc anaphylactique. Les gélatines pourraient diminuer la solidité du caillot, mais cet effet est relativement faible, si bien que les effets sur l'hémostase sont peu importants.

Dextrans. Les dextrans sont faits d'un mélange de polymères de glucose synthétisés par une bactérie, le *Leuconostoc mesenteroides*.

Deux types de solutions sont proposés : les dextrans 40 (poids moléculaire 40 000), qui sont essentiellement utilisés pour leurs propriétés rhéologiques et antithrombotiques, et les dextrans 70 (poids moléculaire 70 000). Toutes ces molécules sont dégradées en petites molécules éliminées par le rein ou converties en dioxyde de carbone et en eau.

Effets secondaires. Ces substances présentent un risque de réaction anaphylactique, si bien qu'un haptène (Promit[®]) doit être administré au préalable, ce qui complique quelque peu leur utilisation.

Les dextrans ont aussi un effet antihémostatique typiquement semblable à celui de la maladie de von Willebrand : le complexe formé par le facteur de von Willebrand et le facteur VIII est un ligand entre la surface plaquettaire et le collagène sous-endothélial. Une diminution de ce facteur altère donc l'hémostase primaire en diminuant l'adhésion des plaquettes à la paroi vasculaire.

Les dextrans peuvent aussi accroître la fibrinolyse, par les mêmes effets sur le complexe van Willebrand/facteur VIII. Enfin, les dextrans relativement de haut poids moléculaire peuvent entraîner la formation de rouleaux, ce qui pourrait compliquer la compatibilité sanguine en cas de besoin transfusionnel.

Les dextrans pourraient aussi entraîner des insuffisances rénales par suite de la précipitation de la molécule ou d'hyperviscosité. Pour toutes ces raisons, les dextrans sont moins utilisés aujourd'hui. Ils restent cependant appréciés en Scandinavie.

Hydroxyethylamidons (HEA). Ces molécules sont synthétisées par hydrolyse partielle de l'amylopectine, mais en remplaçant les radicaux hydroxyl (présents en position C2, C3 et C6) par des radicaux hydroxyethyl pour diminuer la dégradation de la molécule par l'amylase. C'est ainsi qu'on peut fabriquer des molécules sur mesure, qui seront caractérisées par quatre éléments :

- leur poids moléculaire : il s'agit de molécules de différents poids moléculaires, et dont la taille diminue rapidement dans la circulation ;
- le degré de substitution : il s'agit de la proportion de molécules de glucose ayant un radical hydroxyethyl à la place du radical hydroxyl ; il est couramment de 0,5 à 0,7 ;
- le rapport C2/C6, caractérisant le type de substitution (la substitution n'est possible qu'aux niveaux 2, 3 ou 6) ; l'élimination est ralentie lorsque ce rapport est élevé ;
- la concentration (généralement 6 ou 10 %).

Ces caractéristiques définissent donc la taille au même titre que le degré de persistance dans l'organisme. Leur pharmacocinétique est complexe, et davantage déterminée par le degré de substitution et le rapport C2/C6 qui déterminent le degré de résistance à l'amylase que par le poids moléculaire. Les HEA contiennent des molécules de poids moléculaire très différents. Pendant les premières heures après l'administration de la solution, les petites molécules sont éliminées par le rein, tandis que les grosses molécules sont en partie dégradées, si bien que le poids moléculaire diminue rapidement dans la circulation. Les solutions modernes de pentastarch ont un effet vasculaire de quatre à huit heures.

La solution la plus utilisée est le Voluven[®], qui a un poids moléculaire de 130 000, un degré de substitution de 0,4, un rapport de C2/C6 et une concentration de 6 %.

Effets secondaires. Les problèmes principaux de ces molécules sont les troubles de l'hémostase et leur persistance dans l'organisme.

Les altérations de l'hémostase sont principalement dues à une pathologie comparable à celle de la maladie de von Willebrand, comme pour les dextrans. Ces problèmes sont particulièrement importants pour les HEA de grand poids moléculaire, si bien que l'évolution s'est faite vers la réduction de la taille des molécules, mais un maintien du degré de substitution et du rapport de C2/C6.

Les HEA sont éliminées par le rein, mais les molécules plus grosses peuvent être retrouvées dans d'autres organes pendant des années après perfusion. La question a été longtemps sur la persistance dans le système réticuloendothélial, bien qu'aucune complication immunologique n'ait pu être mise en évidence. L'accumulation d'HEA dans les tissus sous-cutanés peut se compliquer de prurit. L'accumulation dans les reins peut altérer la fonction rénale. Après une série de rapports de cas suggérant que les solutions d'HEA pourraient altérer la fonction de reins greffés, une étude multicentrique incluant 129 patients par Schortgen et collègues a montré que les solutions d'HEA (6 %, 200 kDa et 0,6-0,66 de substitution) représentaient un facteur de risque important pour le développement d'insuffisance rénale, en augmentant ce risque par un facteur de 2,57 (intervalles de confiance 95 % : 1,13-5,83) par rapport aux solutions de gélatine [8]. Dans une étude sur la transplantation rénale, Cittanova et al. [9] ont observé que les besoins en support extracorporel (hémodialyse ou hémofiltration) étaient plus élevés dans les huit jours suivant la transplantation chez les malades ayant reçu un rein de sujet réanimé

avec des solutions d'HEA (6 %, 200 kDa et 0,6-0,66 de substitution) et des gélatines, plutôt que des gélatines seules.

Ces solutions sont clairement efficaces chez le malade septique comme dans d'autres affections. Elles pourraient même avoir des effets favorables sur la microcirculation [10] et diminuer la quantité circulante de molécules d'adhésion, suggérant une stabilisation endothéliale. Certaines études expérimentales ont indiqué que les solutions d'HEA pouvaient assurer un effet favorable sur la perméabilité microvasculaire, correspondant à un effet de « comblement de trous » [11]. Ces propriétés sont potentiellement intéressantes, mais ces études restent limitées et les implications cliniques mal précisées.

Très récemment, une étude multicentrique, prospective, randomisée allemande (présentation au 27^e Symposium international en soins intensifs et médecine d'urgences, Bruxelles mars 2006) a montré que l'administration d'HEA (type pentasarch) chez les malades en sepsis sévère a mené à une incidence beaucoup plus élevée d'insuffisance rénale et de besoins en épuration extrarénale.

Bien que ces problèmes aient été surtout rencontrés pour les solutions plus anciennes d'HEA et pourraient ne pas s'appliquer de la même façon à la solution de plus faible poids moléculaire disponible aujourd'hui (Voluven[®]), la question de toxicité rénale plane sur tous les composés d'HEA. Dans l'attente d'autres études multicentriques en cours, il est de toute façon recommandé de limiter l'administration de ces produits chez les patients septiques.

Cristalloïdes

Solution salée (NaCl) 0,9 %

La solution cristalloïde de référence est la solution salée à 0,9 %, qui contient 154 mEq/l de sodium et de chlore. Étant donné son isotonicité et iso-osmolarité par rapport au plasma, on appelle encore parfois cette solution « physiologique » ; elle est pourtant loin de l'être ! Cette solution ne peut être administrée en grandes quantités, car la concentration plus élevée en sodium que celle du plasma peut mener à l'hypernatrémie, et surtout le contenu élevé en chlore peut mener à l'acidose métabolique hyperchlorémique, associée à une réduction de la « strong ion difference » (SID), qui est la différence entre les électrolytes chargés positivement et négativement. Les conséquences de ces altérations chez les patients de réanimation ne sont pas bien précisées. Des études réalisées chez le patient chirurgical ont suggéré que l'acidose hyperchlorémique pouvait entraîner une altération de la fonction rénale et des troubles digestifs, mais sans grande conséquence. Ces effets sont évidemment difficiles à étudier : les patients chirurgicaux du tout-venant développent peu de complications et les malades de réanimation ont bien des raisons de développer des complications ! L'acidose métabolique a aussi probablement un effet sur la réponse immunitaire. Il existe une relation entre la diminution du pH extracellulaire, la synthèse et la libération de cytokines pro-inflammatoires (synthèse accrue du *tumor necrosis factor* [TNF] et augmentation du lien entre le NF- κ B et l'ADN) [12]. D'autres études et notamment à plus grande échelle sont nécessaires pour préciser ces différents effets.

Solution de Hartmann (ou lactate Ringer)

Toujours est-il que les solutions dites balancées contenant une plus grande variété d'ions ont largement remplacé les solutions salées à 0,9 % dans le remplissage intensif. Le prototype en est la solution de Hartmann ou de lactate Ringer. L'histoire de cette solution est intéressante : le physiologiste londonien Ringer s'est rendu compte par hasard de la meilleure contraction de myocardiés isolés lorsque les cœurs étaient placés dans de l'eau courante plutôt qu'une solution salée faite à partir d'eau distillée. Il a réalisé que l'eau de la ville, contenait de faibles quantités de calcium, et a ainsi développé les solutions balancées [13]. C'est quelques décennies plus tard que le Dr Hartmann, pédiatre à Saint Louis, a proposé de remplacer une partie de chlore par du lactate pour administrer cette nouvelle solution aux enfants déshydratés [14]. Le lactate est ainsi devenu le substitut du bicarbonate, trop difficile à administrer en perfusion et dont l'administration directe peut de toute façon aboutir à des changements brutaux de pH et d'ions. Le lactate est métabolisé en bicarbonate par différents tissus, dont principalement le foie. Des questions ont été soulevées vis-à-vis des effets délétères de l'administration de grandes quantités de lactate, surtout en cas de dysfonction hépatique. Le lactate n'est toutefois par réellement toxique en soi, et peut même servir de carburant aux cellules. L'administration de grandes quantités de lactate peut quelque peu perturber l'interprétation des mesures de lactate sanguin au cours du choc circulatoire. C'est pourquoi d'autres solutions balancées à base d'acétate, de gluconate, de malate ou de citrate ont été développées. Les solutions de plasmalyte visent ainsi à mieux reproduire la composition électrolytique du sang. De manière assez intéressante, on en vient à éviter l'administration de calcium dans ces solutions, par crainte de faire couler la solution avec du citrate utilisé dans l'anticoagulation (lors des transfusions ou d'hémofiltration continue).

L'administration de solutions de cristalloïdes peut aboutir à la formation d'œdèmes importants. Même si d'aucuns diront que ces œdèmes sont purement inesthétiques, il est difficile de poursuivre cette idée trop loin : la simple vision d'un malade rempli d'œdèmes remet ce concept en question. L'administration intempestive de cristalloïdes a mené à une incidence élevée d'œdèmes pulmonaires lors de la guerre du Vietnam et aussi à une incidence élevée de syndromes du compartiment abdominal chez les malades à risque.

Il semble que l'administration importante de liquide, telle qu'elle est réalisée chez le patient septique hypovolémique, entraîne des altérations cellulaires importantes. L'œdème cellulaire entraîne une acidification cytosolique, diminue la concentration des protéines intracytosoliques et inactives les protéines kinases. Toutes ces modifications modifient la phosphorylation cellulaire qui est un des plus importants mécanismes de signal cellulaire [15].

Le choix de la solution chez les patients septiques

Les solutions d'albumine ont l'avantage d'être naturelles et bien tolérées. Le prix est un obstacle à leur utilisation. Parmi les colloïdes de synthèse, il faut se méfier des dex-

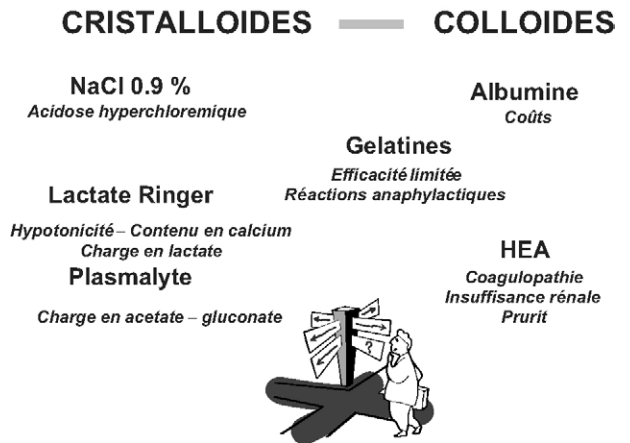


Figure 2 Problèmes potentiels liés aux solutions intraveineuses.

trans et des HEA en cas de problèmes hémorragiques. Au vu des éléments récents mentionnés plus hauts, on peut se poser des sérieuses questions à propos d'effets secondaires néfastes des solutions d'HEA sur la fonction rénale.

Entre les deux, on peut laisser une place aux gélatines, que l'on peut considérer aujourd'hui comme des « semi-colloïdes », bien tolérées et relativement bon marché mais peu efficaces et d'effets transitoires.

Il n'y a pas de mauvaise solution (du moins parmi celles qui sont proposées actuellement), et il n'y a pas de solution parfaite non plus. Il est surtout important de bien reconnaître les avantages et les limitations de chaque solution. Chaque solution administrée en quantité exagérée peut avoir des effets indésirables (Fig. 2) : l'excès de colloïdes peut mener à l'insuffisance rénale secondaire à l'hyperoncocité, l'excès d'HEA peut mener à des troubles de l'hémostase et des dépôts tissulaires importants, l'excès d'albumine alourdit la note hospitalière, l'excès de solutions salées mène à l'acidose hyperchlorémique, etc. L'excès nuit en tout. Il faut donc se garder de prôner une solution qui est supérieure aux autres. Au contraire, il est donc souvent sage de mélanger les types de solution et de privilégier la diversité dans ce domaine.

Références

- [1] Martin GS, Moss M, Wheeler AP, Mealer M, Morris JA, Bernard GR. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005;33:1681-7.
- [2] Dubois MJ, Orellana-Jimenez C, Melot C, De Backer D, Berre J, Leeman M, et al. Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: a prospective, randomized, controlled, pilot study. *Crit Care Med* 2006; 34:2536-40.
- [3] Cochrane Injuries Group. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 1998;317:235-40.
- [4] Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247-56.

- [5] Vincent JL, Navickis RJ, Wilkes MM. Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Crit Care Med* 2004;32:2029-38.
- [6] Maitland K, Pamba A, English M, Peshu N, Marsh K, Newton C, et al. Randomized trial of volume expansion with albumin or saline in children with severe malaria: preliminary evidence of albumin benefit. *Clin Infect Dis* 2005;40:538-45.
- [7] Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403-9.
- [8] Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 2001;357:911-6.
- [9] Citanova ML, Leblanc I, Legendre C, Mouquet C, Riou B, Coriat P. Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet* 1996;348:1620-2.
- [10] Hoffmann JN, Vollmar B, Laschke MW, Inthorn D, Schildberg FW, Menger MD. Hydroxyethyl starch (130 kD), but not crystalloid volume support, improves microcirculation during normotensive endotoxemia. *Anesthesiology* 2002;97:460-70.
- [11] Vincent JL. Plugging the leaks? New insights into synthetic colloids. *Crit Care Med* 1991;19:316-8.
- [12] Kellum JA, Song M, Li J. Lactic and hydrochloric acids induce different patterns of inflammatory response in LPS-stimulated RAW 264.7 cells. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;286:R686-R692.
- [13] Ringer S. A further contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on the contraction of the heart. *J Physiol* 1883;4:29-42.
- [14] Hartmann AF. Theory and practice of parenteral fluid administration. *JAMA* 1934;103:1349-54.
- [15] Cotton BA, Guy JS, Morris Jr. JA, Abumrad NN. The cellular, metabolic, and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. *Shock* 2006;26:115-21.