



Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com



Place d'une solution d'hydroxyéthylamidons « balancée » (ou équilibrée) dans les stratégies de remplissage vasculaire

D'après la communication de B. Vallet

Pôle d'Anesthésie Réanimation, Hôpital Huriez, CHRU de Lille, Univ Nord de France, 59000 Lille

Article rédigé par M. Solognac*

Acidose métabolique et diagnostic

Selon Stewart [1] la balance acide-base du corps entier ne peut être comprise quantitativement qu'en fonction de 3 variables indépendantes :

- la charge nette en ions forts ou SID (*strong ion difference* entre cations forts et anions forts plasmatiques),
- la masse totale des acides faibles (Atot) tels l'albumine et les phosphates inorganiques
- et la régulation physiologique de ces paramètres par les poumons, les reins, l'intestin et le foie.

Cette analyse quantitative montre aussi que les fluides du corps interagissent principalement par les mouvements des ions forts à travers les membranes qui les séparent.

On distingue deux grandes catégories d'acidose métabolique : les acidoses « minérales » par excès d'anions minéraux non métabolisables (incapacité rénale à éliminer la charge acide minérale ou à réabsorber les bicarbonates filtrés) et les acidoses métaboliques « organiques » liées à un excès d'anions organiques métabolisables (lactate,

corps cétoniques). Le SID apparent, somme du SID effectif et du SIG (*strong ion gap*), correspondant aux anions non dosés, est ainsi égal à la somme des cations forts ($\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Ca}^{2+} + \text{Mg}^{2+}$) moins celle des anions forts ($\text{Cl}^- + \text{lactate}$) (Fig. 1). Le calcul du SID permet donc d'affiner le diagnostic d'acidose métabolique organique.

Une étude longitudinale quantitative de l'acidose métabolique, chez 60 patients atteints de sepsis sévère ou de choc septique [2], a montré que, chez les non survivants, l'excès de base (BE) standard était significativement plus élevé ($p < 0,05$) que chez les survivants, de même que le SIG. Tous ces patients présentaient une acidose métabolique complexe à leur admission en réanimation. La résolution de l'acidose chez les survivants a pu être reliée à une diminution du SIG et des niveaux de lactate.

Une étude rétrospective de patients en état critique en réanimation [3] avait auparavant révélé que le lactate et le SIG étaient d'importants facteurs prédictifs de mortalité indépendants (lorsqu'ils étaient la source prédominante de l'acidose métabolique), avec une mortalité effective presque doublée par rapport aux autres patients (Fig. 2).

Une étude de Rivers *et al.* [4] avait par ailleurs montré les bénéfices significatifs ($p \leq 0,02$), chez des patients atteints

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : mariesolognac@free.fr (Marie Solognac)

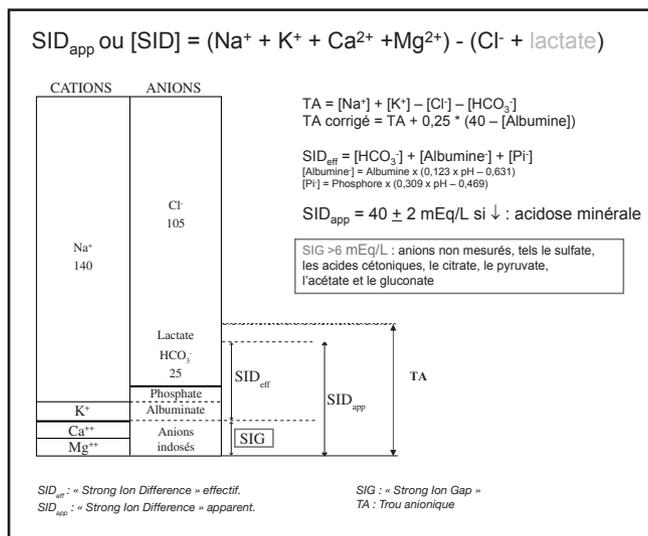


Figure 1. Concept de Stewart. D'après [1].

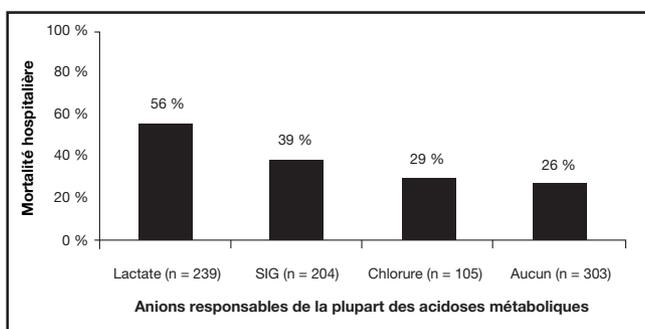


Figure 2. Le lactate et le SIG (strong ion gap) : deux facteurs prédictifs de mortalité indépendants. D'après [3].

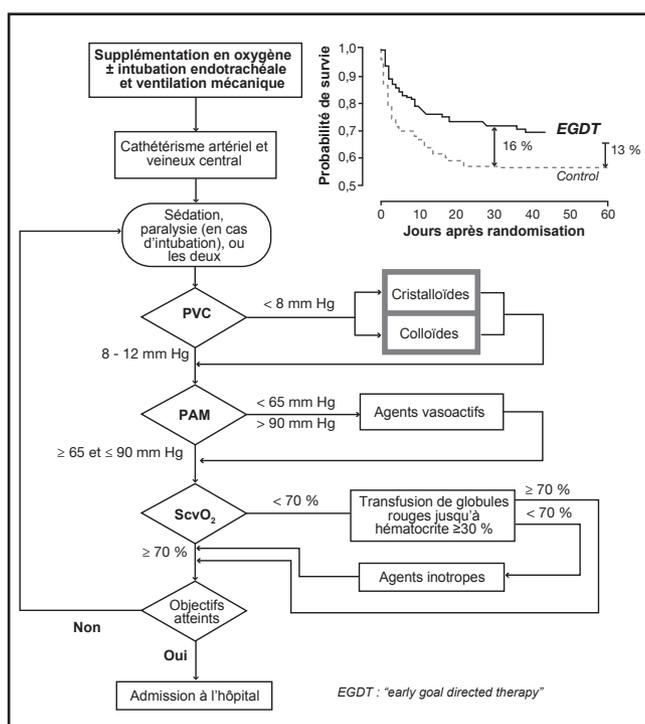


Figure 3. Stratégie de remplissage et d'optimisation hémodynamique. D'après [4].

de sepsis sévère ou de choc septique, d'une prise en charge thérapeutique axée très précocement sur le maintien de la ScvO₂ (saturation veineuse centrale en O₂). Dès la 3^{ème} heure étaient observés une plus faible concentration de lactate (5 vs 7 mmol/l), un déficit moins élevé du BE (6 vs 9 mmol/l) et un pH plus élevé (7,34 vs 7,28), par rapport aux sujets contrôles soumis à un traitement standard. Ces différences concernant l'équilibre acide-base se confirmaient à la 6^{ème} heure et s'accompagnaient d'une différence de mortalité significative au 28^{ème} jour (16 %) (Fig. 3)

Stratégie de remplissage

Dans l'étude précédente de Rivers *et al.* [4], les patients qui avaient bénéficié, par ailleurs, d'une supplémentation en O₂, avec ou sans intubation endotrachéale et ventilation mécanique, et d'un cathétérisme artériel et veineux central dès avant leur admission en réanimation, recevaient un volume total de remplissage (cristalloïdes et colloïdes) significativement plus élevé ($p < 0,001$) que les patients sous traitement standard, soit $4981 \pm 2984 \text{ ml}$ vs $3499 \pm 2438 \text{ ml}$, entre 0 et 6 heures.

Pour augmenter le volume sanguin de 1L chez un sujet de 75 kg, avec une répartition de 20 % dans le compartiment extracellulaire et d'environ 40 % dans le compartiment intracellulaire, il faut utiliser 9,4L de glucose à 5 %, ou 5L de soluté de NaCl à 0,9 %, ou seulement 1L d'HEA à 6 % (Fig. 4).

Cependant, au cours du sepsis sévère et du choc septique, l'intérêt respectif des solutés de remplissage vasculaire - albumine, Ringer's lactate, gélatine ou HEA - n'a pas été formellement démontré. Sans un modèle animal de choc septique, l'albumine apparaît comme la seule capable d'élever sa concentration sanguine, le Ringer's lactate est le seul à ne pas maintenir la pression osmotique, l'hydroxyéthylamidon (HEA) est le plus apte à augmenter la délivrance d'O₂ et la gélatine est la moins apte à diminuer la concentration artérielle de lactate [6].

Dans l'étude de Brunkhorst *et al.* [7], chez des patients atteints de sepsis sévère, soumis à une thérapie insulinaire intensive ou conventionnelle en même temps qu'à un remplissage vasculaire par HEA 200/0,5 ou par Ringer's lactate modifié, l'analyse des résultats a montré, chez les patients ayant une pression centrale veineuse (PVC) < 8 mmHg (deux sous groupes d'environ 60 patients par groupe seulement), que seul l'HEA était en mesure de normaliser rapidement la PVC ou la ScvO₂. En revanche, pour l'ensemble de la population, la probabilité de survie était un peu plus élevée ($p = 0,14$) sous Ringer's lactate ($n = 275$) que sous HEA ($n = 262$) avec 65 % vs 60 % à J90, et n'était pas aggravée dans le groupe des patients traités par HEA lorsqu'ils recevaient des doses d'HEA ≤ 22 ml ml/kg/j par rapport aux patients traités par doses ≥ 22 ml ml/kg/j (70 % de survie à J90 vs 40 %).

Pour guider le remplissage vasculaire, un consensus a ainsi été élaboré par différentes associations professionnelles britanniques, sous l'appellation de *Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients* (GIFTASUP). Parmi les recommandations émises, figure, en cas de pertes hydriques importantes liées à des troubles

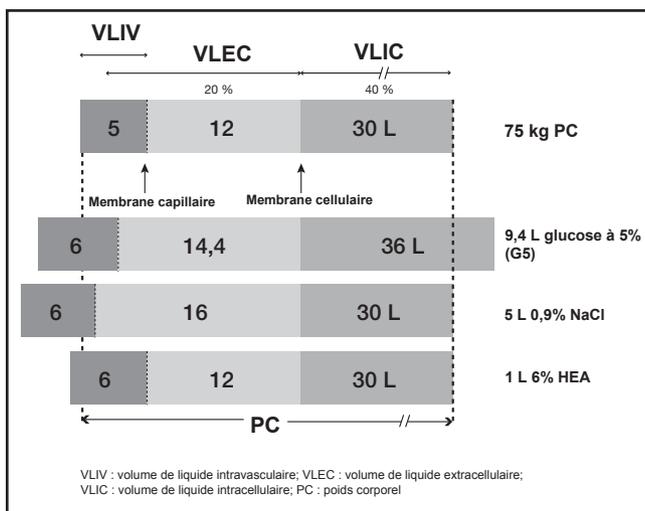


Figure 4. Equivalents en volume à administrer selon le type de solution envisagée pour obtenir une augmentation du volume sanguin de 1 L. D'après [5].

intestinaux ou à une déplétion saline importante (excès de diurétiques par exemple), le remplacement volume pour volume par une solution isotonique de type Hartmann (lactate de sodium) ou Ringer's lactate/acétate, plutôt que par une solution de NaCl à 0,9 % (niveau de preuve 2a). Devant une hypovolémie due à une inflammation sévère (infection, péritonite, pancréatite) ou à des brûlures, ce consensus préconise l'utilisation d'une solution colloïde ou d'une solution cristalloïde « balancée », afin de normaliser les paramètres hémodynamiques et minimiser la surcharge hydrique (niveau de preuve 2b).

Place d'une solution « balancée » (ou équilibrée)

Parmi les solutions le plus souvent utilisées en réanimation - NaCl à 0,9 %, solution de Hartmann, Ringer's lactate - le Ringer acétate se distingue par un apport de Mg^{2+} dans les cations forts et d'acétate (au lieu de lactate) dans les anions forts. Le Plasma-lyte148® de pH égal à 7,4, dont la composition est proche de celle du plasma [8], se distingue par un pouvoir tampon sous forme d'acétate/gluconate avec une osmolarité physiologique de 295 mosmol/l (Fig. 5).

La synthèse de bicarbonates à partir d'anions métabolisables qui consomment des H^+ et de l' O_2 , comme l'acétate de sodium, est réalisée dans le foie ou les muscles et produit des HCO_3^- . Si la concentration de ces anions métabolisables surcompense le manque de HCO_3^- , elle peut induire une alcalose par perfusion. L'acétate semble le mieux approprié pour corriger l'équilibre acide-base, le foie ayant une plus grande aptitude à métaboliser l'acétate que le lactate ou le malate ; de plus, l'acétate peut être métabolisé en dehors du foie, son métabolisme demandant moins d' O_2 que celui du lactate. Enfin, les perfusions d'acétate n'influencent pas la détermination du « lactate », marqueur sanguin d'hypoxie tissulaire.

La comparaison de la composition de solutions, comme le Ringer's lactate et le HEA 6 % dilué dans du NaCl à 0,9 %, à celle du plasma sanguin, montre essentiellement : quant au premier, un apport conforme de cations forts et d'anion Cl^- mais un apport excessif de lactate (27 mmol/l vs 1,5 mmol/l) et, quant au second, un apport plus important de Cl^- (154 mmol/l vs 103 mmol/l). Des solutions « balancées » d'HEA, adaptées au plasma, ont donc été élaborées, telle PlasmaVolume 6 %® (seule solution de ce type aujourd'hui disponible en France et commercialisée par Baxter), le Volulyte® (Fresenius) ou le Tetraspan® (B Braun), qui utilisent l'acétate (et un complément de malate pour le Tetraspan®) pour la production de bicarbonates, avec des potentiels respectifs de production de HCO_3^- (potentiel d'accroissement du Base Excess ou BEpot) de + 3, + 10 et +10 mmol et des modèles de substitution C2 : C6 respectifs de 6 : 1, 9 : 1 et 6 : 1.

L'acidose métabolique hyperchlorémique peut avoir pour conséquences principales : une vasoconstriction rénale, une diminution du taux de filtration glomérulaire (d'environ 20 %) ou une réduction de la diurèse, ou encore, une suppression de l'activité rénine avec diminution de la pression sanguine.

Des auteurs danois [9] ont démontré *in vitro* que le NaCl régule la contraction des artéioles afférentes par le potassium (K^+) après dépolarisation. Une étude en double aveugle en « crossover » chez 9 volontaires sains [10], recevant en 1 heure 2 litres de perfusion de sérum salé isotonique ou de solution de Hartmann, a montré que, sous sérum salé isotonique, tous les sujets présentaient une élévation significative des concentrations de chlorure ($p < 0,001$), persistant jusqu'à 6 heures alors que celles-ci se maintenaient à la valeur de référence sous solution de Hartmann. On observait en outre une augmentation plus importante du poids corporel sous sérum salé. Les concentrations de bicarbonates étaient significativement plus basses sous solution saline que sous solution d'Hartmann ($p = 0,008$). Enfin, l'excrétion d'eau et de Na^+ se montrait plus lente après solution saline qu'après solution d'Hartmann, en raison probablement du meilleur rapport physiologique Na^+ / Cl^- dans cette dernière.

Une autre étude [11], chez 18 volontaires sains recevant, en une heure, 4000 ml de Ringer's lactate ou de sérum salé à 0,9 %, a montré, en fin de perfusion, une diminution significative de l'osmolarité sérique sous Ringer's lactate contre une augmentation sous sérum salé ($p < 0,05$) avec, parallèlement, sans modifications nettes des concentrations sériques de Na. Le pH sanguin était augmenté significativement ($p < 0,001$) sous Ringer's lactate par rapport au sérum salé isotonique. La première excrétion urinaire était, en moyenne, retardée sous sérum salé isotonique comparée à celle observée sous Ringer's lactate (106 ± 11 minutes vs 75 ± 10). On notait en outre des modifications mentales subjectives et un inconfort abdominal plus marqué sous perfusion de sérum salé isotonique.

Parmi les études cliniques comparant ces 2 mêmes solutions, l'étude de Scheingraber *et al.* [12], chez des patientes subissant une chirurgie gynécologique lourde, a montré que la perfusion de 6000 ml de sérum salé isotonique en 2 heures induisait une hyperchlorémie significative et une diminution concomitante du SID par rapport au Ringer's lactate ; et, de même, une diminution de pH et de base excess ($p < 0,05$).

	mEq/L										Osmolarité (mosmol/l)
	Cations				Anions						
	Na ⁺	K ⁺	Ca ⁺⁺	Mg ⁺⁺	Cl ⁻	Acétate	Lactate	Gluconate	HPO ₄ ⁻		
NaCl 0.9%	154	-	-	-	154	-	-	-	-	-	309
Solution de Hartmann, Ringer's lactate	131	5.0	4.0	-	111	-	29	-	-	-	278
Ringer acétate	130	4.0	4.0	2.0	110	30	-	-	-	-	277
PLASMA-LYTE 148 (pH 7.4)	140	5.0	0	3.0	98	27	-	23	-	-	295
PLASMA⁸	136 - 145	3.5 - 5.0	4.4 - 5.2	1.6 - 2.4	98 - 106	Bicarbonate 21 - 30			2.0		290-303

Kratz et al.⁸
Arch Pathol Lab Med. 2005;129:227-30

Aucune compatibilité du calcium avec les cellules sanguines

Concentrations physiologiques de sodium et de chlorure

Pouvoir tampon acétate/gluconate double

Osmolarité physiologique

Figure 5. Composition du plasma et solutions cristalloïdes utilisées en réanimation. D'après [8]. Le plasma-lyte est commercialisé en Belgique mais pas en France.

Une étude clinique, chez des patients âgés soumis à une chirurgie majeure [13], a comparé les effets de solutions « balancées » de type colloïde (Hextend®) ou cristalloïde (solution de Hartmann) et de solutions non balancées colloïdes (Hespan®) ou cristalloïdes (NaCl à 0,9 %). Une hyperchlorémie postopératoire significative a été mise en évidence dans le groupe ayant reçu des solutions non balancées, ainsi qu'une plus forte diminution du BE standard ($p = 0,0001$). Parallèlement, dans ce groupe, les 2/3 des patients ont développé une acidose métabolique hyperchlorémique vs aucun dans le groupe des solutions « balancées » ($p = 0,0001$). La tonométrie gastrique indiquait par ailleurs une meilleure perfusion de la muqueuse digestive dans le groupe recevant des solutions « balancées ».

Une comparaison du même colloïde (HEA 6 % 130/0,4) dilué dans une solution « balancée » ou dans une solution saline a, en outre, été effectuée dans une étude clinique prospective randomisée en double aveugle, en chirurgie cardiaque [14]. Les volumes utilisés, 6 heures après la fin de la chirurgie, étaient un peu plus importants et, de même, les concentrations de Cl⁻ un peu plus élevées, avec la solution de HEA non balancée. Dans cette étude [14], la comparaison entre le remplissage vasculaire avec des solutions balancées ou non balancées de cristalloïdes et de colloïdes, chez des patients âgés soumis à chirurgie cardiaque, a mis en évidence, outre un volume inférieur de colloïdes utilisé dans le groupe « balancé » à J2 postopératoire, un BE significativement diminué 5 heures après la chirurgie dans le groupe « non balancé » ($p < 0,001$). Elle montre en outre une réponse inflammatoire significativement diminuée dans le groupe « balancé » (diminution de IL-6 et IL-10 après chirurgie) et, de même, une diminution de l'activation endothéliale et une moindre altération de la fonction rénale appréciée par marqueurs biologiques d'atteinte tubulaire.

Une étude du même groupe [15] avait auparavant montré, dans une étude en double aveugle de phase III, que le remplissage vasculaire avec une solution balancée d'HEA (HEA 6 % 130/0,4) vs une solution d'albumine humaine, chez des patients soumis à une chirurgie abdominale majeure, n'apportait pas de différence significative en matière de paramètres hémodynamiques, de coagulation ou de fonction rénale mais des bénéfices significatifs en termes de diminution de la réponse inflammatoire et de l'activation endothéliale.

Les mêmes auteurs [15] ont comparé récemment, en chirurgie cardiaque avec cardiopulmonary bypass, les avantages respectifs sur la coagulation, l'inflammation et la fonction d'organe, de l'utilisation dans le circuit d'un haut volume de HEA « balancé » ou d'une solution d'albumine. Les résultats de cette étude sont très significativement en faveur de l'utilisation d'un HEA « balancé », montrant, sous solution d'albumine, une diminution significative du BE ainsi qu'une augmentation significative des cytokines inflammatoires et des molécules d'adhésion endothéliales, à toutes les étapes de l'intervention. Par ailleurs, les détériorations de la fonction tubulaire rénale et des paramètres de la coagulation (avec réduction significative de la fonction plaquettaire) étaient significativement plus nombreuses.

Bien que l'hémodilution par des solutés de cristalloïdes ait pu être liée à une hypercoagulabilité dans des études *in vitro* et *in vivo*, la question de l'impact sur la coagulation d'une solution de Ringer's lactate et d'une solution saline isotonique reste assez mal élucidée en clinique. Selon Boldt *et al.* [16], l'utilisation exclusive de l'une et l'autre solution durant 48 heures pour le remplissage vasculaire, en chirurgie abdominale majeure, dans l'objectif de maintenir la PVC entre 8 et 12 mmHg, n'a pas montré de différence en termes de coagulation entre les 2 stratégies de traitement, si ce n'est une hypercoagulabilité modérée et transitoire après chirurgie, pour les 2 stratégies. Une étude plus récente

[17], en chirurgie abdominale, a comparé deux modes de dilution de l'HEA 6 % 130/0,42, par une solution de Ringer's acétate ou par une solution de NaCl à 0,9 % pour le contrôle volémique. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 2 solutés, en termes de volumes utilisés. Pour autant, on note une différence, significative dès la fin de la chirurgie qui s'accroît ensuite ($p < 0,001$), en termes d'abaissement du BE sous solution salée isotonique. Aucune différence significative n'a été observée en matière de coagulation à J1 en post-opératoire. Un allongement du TCA similaire dans les 2 groupes a été observé en fin de chirurgie et 6 heures après ($p < 0,05$). Le volume des pertes sanguines était similaire avec les 2 solutions. Des résultats identiques ont été reproduits plus récemment [18].

En conclusion

En matière de remplissage vasculaire il existe actuellement un questionnement fort sur l'impact potentiellement délétère de l'hyperchlorémie et de l'acidose hyperchlorémique suite à l'administration de solutions salines qui, par nature, sont « non physiologiques » [19,20]. La commercialisation aujourd'hui en France, de nouvelles solutions dites « balancées » ou équilibrées, pourrait donc reléguer dans le passé, à terme, les solutions salines non physiologiques et l'acidose hyperchlorémique. Cette nouvelle approche du remplissage vasculaire, basée sur l'utilisation de solutions « physiologiques » tamponnées paraît intéressante. L'appréciation des effets secondaires éventuels associés à l'utilisation des composés à effet tampon (lactate, acétate, malate) nécessite des études bien menées afin de déterminer si ces HEA tamponnés représentent seulement une alternative ou une véritable avancée thérapeutique.

Conflits d'intérêts

M. Solignac : Aucun.

B. Vallet : Interventions ponctuelles : activités de conseil pour Baxter, Fresenius, B Braun.

Références

- [1] Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 1983;61:1444-61.
- [2] Noritomi DT, Soriano FG, Kellum JA, Cappi SB, Biselli PJ, Liborio AB, et al. Metabolic acidosis in patients with severe sepsis and septic shock: a longitudinal quantitative study. *Crit Care Med* 2009;37:2733-9.
- [3] Gunnerson KJ, Saul M, He S, Kellum JA. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Crit Care* 2006;10:R22.
- [4] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
- [5] Zander R. Fluid management. (Gestion des fluides.) Melsungen : Bibliomed - Medizinische Verlagsgesellschaft mbH ; 2006, p. 35.
- [6] Su F, Wang Z, Cai Y, Rogiers P, Vincent JL. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: albumin, hydroxyethyl starch, gelatin or ringer's lactate-does it really make a difference? *Shock* 2007;27:520-6.
- [7] Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N et al. Intensive insulin therapy and pentasarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-39.
- [8] Kratz A, Siegel AJ, Verbalis JG, Adner MM, Shirey T, Lee-Lewandrowski E, et al. Sodium status of collapsed marathon runners. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:227-30.
- [9] Hansen PB, Jensen BL, Skott O. Chloride regulates afferent arteriolar contraction in response to depolarization. *Hypertension* 1998;32:1066-70.
- [10] Reid F, Lobo DN, Williams RN, Rowlands BJ, Allison SP. (Ab) normal saline and physiological Hartmann's solution: a randomized double-blind crossover study *Clin Sci (Lond)* 2003;104:17-24.
- [11] Williams EL, Hildebrand KL, McCormick SA, Bedel MJ. The effect of intravenous lactated Ringer's solution versus 0.9 % sodium chloride solution on serum osmolality in human volunteers. *Anesth Analg* 1999;88:999-1003.
- [12] Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery *Anesthesiology* 1999;90:1265-70.
- [13] Wilkes NJ, Woolf R, Mutch M, Mallett SV, Peachey T, Stephens R, et al. The effects of balanced versus saline-based hetastarch and crystalloid solutions on acid-base and electrolyte status and gastric mucosal perfusion in elderly surgical patients. *Anesth Analg* 2001;93:811-6.
- [14] Boldt J, Suttner S, Brosch C, Lehmann A, Röhm K, Mengistu A. The influence of a balanced volume replacement concept on inflammation, endothelial activation, and kidney integrity in elderly cardiac surgery patients. *Intensive Care Med* 2009;35:462-70.
- [15] Boldt J, Schöhlhom T, Mayer J, Piper S, Suttner S. The value of an albumin-based intravascular volume replacement strategy in elderly patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2006;103:191-9.
- [16] Boldt J, Suttner S, Brosch C, Lehmann A, Röhm K, Mengistu A. Cardiopulmonary bypass priming using a high dose of a balanced hydroxyethyl starch versus an albumin-based priming strategy. *Anesth Analg* 2009;109:1752-62.
- [17] Boldt J, Haisch G, Suttner S, Kumle B, Schellhase F. Are lactated Ringer's solution and normal saline solution equal with regard to coagulation? *Anesth Analg* 2002;94:378-84.
- [18] Kulla M, Weidhase R, Lampl L. Hydroxyethyl starch 6 % 130/0.42 in acetate-buffered Ringer's solution as a part of a balanced-volume resuscitation in abdominal surgery. *Anästhesiologie Intensivmedizin* 2008;49:7-18.
- [19] Handy JM, Soni N. Physiological effects of hyperchloremia and acidosis. *Br J Anaesth* 2008;101:141-50.
- [20] Guidet B, Soni N, Della Rocca G, Kozak S, Vallet B, Annane D, James M. A balanced view on balanced solutions. *Crit Care* 2010; in press.