

Solutés balancés en réanimation

Crystalloid Fluids in Intensive Care Unit

E. Besnier · S. Grange · F. Tamion

Reçu le 2 novembre 2015 ; accepté le 7 janvier 2016
© SRLF et Lavoisier SAS 2016

Résumé Les solutés cristalloïdes représentent souvent la première étape thérapeutique de la prise en charge des états de choc hypovolémique vrai ou relatif. Cependant, leur administration expose à des effets secondaires. L'administration de sérum salé à 0,9 % présente une charge chlorée potentiellement pourvoyeuse d'une acidose hyperchlorémique, dont l'impact clinique reste peu exploré, mais qui pourrait être responsable de défaillances d'organes, principalement rénales et plaquettaires, augmenterait l'inflammation et ainsi potentiellement la morbidité et la mortalité. Les solutés balancés présentent une charge chlorée réduite, grâce à l'adjonction d'un anion organique (malate, acétate, lactate...), permettant, selon le principe physicochimique de Stewart, de limiter la survenue d'une acidose hyperchlorémique.

Mots clés Cristalloïdes · Acidose hyperchlorémique · Solutés balancés

Abstract Crystalloid fluids are often used to treat patients in the early stages of shock with true or relative hypovolemia. Nevertheless, their infusion could be associated with side effects. Indeed, 0.9% saline includes a high concentration of chloride ion sometimes responsible for hyperchloremic acidosis. Its clinical impact is uncertain but could be responsible for organ dysfunction, mainly renal and coagulopathy, could induce a rise in inflammatory process and thus could worsen morbidity and mortality. The addition of an organic anion in balanced solutions allows a reduced chloride concentration

which, according to Stewart theory, limits the occurrence of hyperchloremic acidosis.

Keywords Crystalloids · Hyperchloremic acidosis · Balanced solutions

Introduction

L'expansion volémique (EV) fait partie de la première étape de prise en charge thérapeutique des états de choc de type hypovolémique. Son objectif est de restaurer la volémie et donc la précharge cardiaque, permettant de rétablir un débit cardiaque adapté à la situation. Classiquement, le choix du soluté d'EV se faisait entre les solutés de type cristalloïde ou colloïde. Cependant, l'utilisation de colloïdes ne fait pas partie des dernières recommandations de la Surviving Sepsis Campaign [1] en raison de l'absence de gain en termes de mortalité, d'un coût bien supérieur et même d'une augmentation de la morbidité, voire de la mortalité au cours des états septiques [2–4]. Les solutés cristalloïdes apparaissent donc en première intention de la prise en charge des hypovolémies et seront au centre de cette revue. L'utilisation de solutés dits « non balancés » à forte charge chlorée et en quantité massive est cependant responsable d'une acidose hyperchlorémique, dont l'impact clinique reste non démontré. Le développement de solutés dits « balancés », présentant un anion organique limitant le contenu en chlore, pourrait éviter cette perturbation métabolique tout en conservant les propriétés d'EV.

Au cours de cette revue, nous détaillerons dans un premier temps deux points de la physiopathologie sous-tendant l'utilisation des solutés balancés : la régulation des différents secteurs hydriques pouvant être influencés par leur administration et la régulation acide-base pouvant être perturbée par ces solutés. Dans un deuxième temps, nous détaillerons l'utilisation des divers produits disponibles sur le marché français.

E. Besnier (✉) · S. Grange · F. Tamion
Service de réanimation médicale,
CHU Charles-Nicolle, 1, rue de Germont,
F-76031 Rouen cedex, France
e-mail : emmanuel.besnier@chu-rouen.fr

E. Besnier · F. Tamion
Inserm U1096,
FHU, Faculté de médecine-pharmacie,
université de Rouen, F-76031 Rouen cedex

Régulation hydrique et volémique du patient agressé

Volémie et compartiments hydriques

L'utilisation de solutés d'EV a pour objectif de restaurer une volémie efficace au cours des situations d'états de choc, que ce soit dans des situations d'hypovolémie absolue comme les hémorragies aiguës ou les grandes déshydratations (diarrhée, grands brûlés...) ou lors de situations d'hypovolémie relative telles que les états septiques graves [1]. La restauration de la volémie a pour objectif la normalisation de la précharge cardiaque, et donc l'amélioration du débit cardiaque jugé inadapté pour la condition observée.

Classiquement, l'eau corporelle représente 60 % du corps humain, soit un volume d'environ 45 l pour un adulte mâle de 80 kg, réparti en environ 30 l pour le compartiment intracellulaire et 15 l pour le compartiment extracellulaire (comprenant le secteur vasculaire pour 20 %, soit 3 l et interstitiel pour 80 %, soit 12 l environ). Seul le volume contenu dans le secteur vasculaire contribue à l'effet hémodynamique au cours des états de choc [5]. La diffusion de l'eau et de certaines petites molécules comme les électrolytes du secteur vasculaire vers l'interstitium s'effectue à travers l'endothélium capillaire et postcapillaire et est régie par la loi de Starling concernant les membranes biologiques semi-perméables [6]. Ainsi, le mouvement de fluides suit un gradient de pression hydrostatique du capillaire vers l'interstitium (Fig. 1). Un gradient de pression oncotique exercé par les protéines de part et d'autre contrebalance ce mouvement de fluide. L'équilibre de force ainsi généré peut être résumé par l'équation :

$$J_v = K_f([P_c - P_i] - \sigma[\pi_c - \pi_i])$$

où J_v est le débit net de fluides, K_f le coefficient de filtration dépendant de la membrane, P la pression hydrostatique, π la pression oncotique et σ le coefficient de réflexion oncotique [7]. La description initiale faite par Starling proposait un passage de fluides du secteur vasculaire vers le secteur interstitiel au niveau artériolaire selon le gradient de pression hydrostatique et, a contrario, une absorption de l'interstitium vers le vaisseau suivant le gradient de pression oncotique au niveau veulaire. Dans ce même modèle, le gradient de pression oncotique était principalement déterminé par les protéines plasmatiques et interstitielles. De nombreux travaux ont actuellement précisé ce modèle schématique, permettant l'élaboration d'un modèle dit « révisé » de Starling. Ainsi, le phénomène d'absorption veulaire semble minime, voire inexistant, et l'essentiel du drainage de l'espace interstitiel se ferait principalement via le système lymphatique (Fig. 1). De plus, le gradient de pression oncotique semble déterminé essentiellement par la présence d'une structure complexe d'hydrate de carbone à la surface

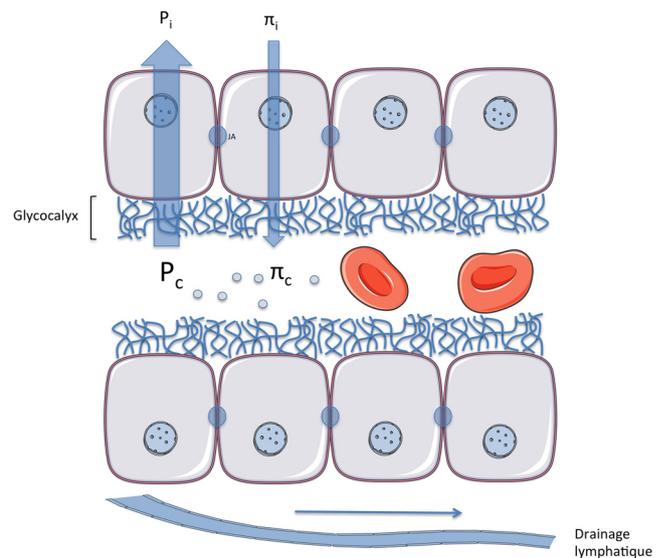


Fig. 1 Représentation schématique de la loi de Starling appliquée à l'endothélium. P : pression hydrostatique ; π : pression oncotique ; c : capillaire ; i : interstitium ; JA : jonctions adhérentes. Le flux net est dirigé vers l'interstitium. Celui-ci est ensuite drainé grâce aux vaisseaux lymphatiques

des cellules endothéliales : le glycocalyx. Ainsi, l'une des fonctions de cette structure est de réaliser une membrane semi-perméable aux protéines chargées négativement, telles que l'albumine, les retenant dans le secteur vasculaire. La force oncotique s'opposant aux mouvements de fluides est donc régie par le gradient entre l'espace vasculaire et l'espace sous-glycocalien, la perméabilité du glycocalyx dépendant du type de vaisseau étudié (par exemple, il existe des fenestrations au sein de sa structure au sein du tissu hépatique, splénique...) et de son intégrité. Dans certaines situations pathologiques, le débit transcapillaire peut ainsi être fortement augmenté, notamment par l'altération des coefficients K_f et σ dépendant de l'intégrité de l'endothélium, et tout particulièrement du glycocalyx [8–10] et des jonctions adhérentes intercellulaires dépendantes des cadhérines [11]. Son altération au cours des processus septiques [12] peut expliquer, en partie, l'augmentation du flux net hydrique vers le secteur interstitiel et participer à l'apparition d'œdème et d'une hyperinflation hydrique [13–15]. De plus, dans des travaux expérimentaux sur cœur isolé, Rehm et al. ont mis en évidence que l'altération du glycocalyx induisait une extravasation de sérum salé à 0,9 % (NaCl 0,9 %) et que l'ajout d'un stress ischémique entraînait également une fuite des colloïdes [16]. Par ailleurs, lorsque la pression transendothéliale est basse, comme dans les situations d'hypovolémie, l'absence d'absorption significative possible à partir du secteur interstitiel et la perméabilité variable du glycocalyx expliquent que l'utilisation de cristalloïdes

n'induit pas plus d'augmentation du secteur interstitiel que les colloïdes. L'approfondissement de ces données revisitées du modèle de Starling est détaillé dans une revue récente de Woodcock et Woodcock [17].

Équilibre acide-base : de la théorie à la pratique

Le milieu intérieur est finement régulé, afin de maintenir le pH dans des valeurs extrêmement proches de 7,40. Plusieurs systèmes tampons permettent cela : le CO_2 , le HCO_3^- et différents autres tampons, tels que l'albumine et les phosphates.

Plusieurs modèles tentent d'expliquer le rôle de ces tampons et comment la variation de leur concentration permet de maintenir le pH dans des valeurs physiologiques. Le modèle le plus connu est celui d'Henderson-Hasselbach :

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log\left[\frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]}\right]$$

Dans ce modèle, l'augmentation des ions H^+ plasmatiques peut être compensée par une augmentation de la réabsorption de HCO_3^- au niveau rénal ou une diminution de la PaCO_2 par hyperventilation. Se fondant sur le principe d'électroneutralité du plasma, l'analyse des troubles acido-basiques peut dès lors être complétée par l'étude du trou anionique. Ainsi, la somme des cations équivalant à la somme des anions, la différence entre ceux couramment dosés est appelée « trou anionique », tel que :

$$\text{TA} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) = 16 \pm 4 \text{ mmol/l}$$

Le calcul du TA permet ainsi de différencier une acidose par perte de bicarbonates (diarrhée, pertes rénales) d'une acidose secondaire à l'accumulation d'un acide faible (anion) non dosé couramment (lactates, corps cétoniques...) responsable de son augmentation. De même, une augmentation massive de la volémie par un soluté salé hyperchlorémique entraînerait une augmentation conjointe de chlore et de sodium, mais une dilution des ions bicarbonates responsables d'une acidose métabolique sans augmentation du trou anionique. Ce modèle, bien que simple pour appréhender les variations de pH, n'explique qu'imparfaitement l'acidose hyperchlorémique et ne prend pas en compte les autres tampons physiologiques de l'organisme, notamment les protéines. Dans les années 1980, Stewart développa un modèle fondé sur trois principes fondamentaux : l'existence d'une légère mais permanente dissociation de l'eau en ions H^+ et OH^- , la loi de conservation des masses et l'électroneutralité du plasma [18]. Ainsi, le pH plasmatique dépend de trois variables indépendantes : la différence entre anions et cations forts appelée la *strong ion difference* ou SID, la PaCO_2 et la quantité d'acides faibles totaux Atot (albumine, phosphate, globuline) (Fig. 2) et de trois constantes : S la constante de solubilité du CO_2 ($S = 0,0306$), K_1 la constante de dissociation apparente du CO_2 ($\text{pK}_1 = 6,103$) et K_a la

constante de dissociation effective des tampons non volatiles [19,20]. Une manière simplifiée d'appréhender le modèle de Stewart consiste à le formuler mathématiquement :

$$\text{pH} = \text{pK}_1 + \log\left[\frac{(\text{SID} - \text{Atot}/(1 + 10^{\text{pKa}-\text{pH}}))}{(S \times \text{PaCO}_2)}\right]$$

où $\text{SID} = 40 \pm 2 \text{ mEq/l}$

La démarche physiologique et mathématique aboutissant à cette équation simplifiée peut être approfondie par la lecture de la très bonne revue écrite par Corey [20].

Ainsi, une diminution du SID sera associée à une acidose, tandis qu'une diminution des acides faibles tendra vers l'alcalose métabolique. Par définition, le SID d'une solution salée hyperchlorémique à 0,9 % est de 0 mEq/l, et donc son administration en grande quantité est responsable d'une acidose métabolique avec hyperchlorémie. A contrario, l'utilisation d'un soluté présentant un SID physiologique de 40 mEq/l ne suffirait pas à maintenir un équilibre acido-basique normal du fait de la dilution des acides faibles Atot et induirait donc une alcalose. L'utilisation de solutés présentant un SID de 24 mEq/l semble un équilibre acceptable [21].

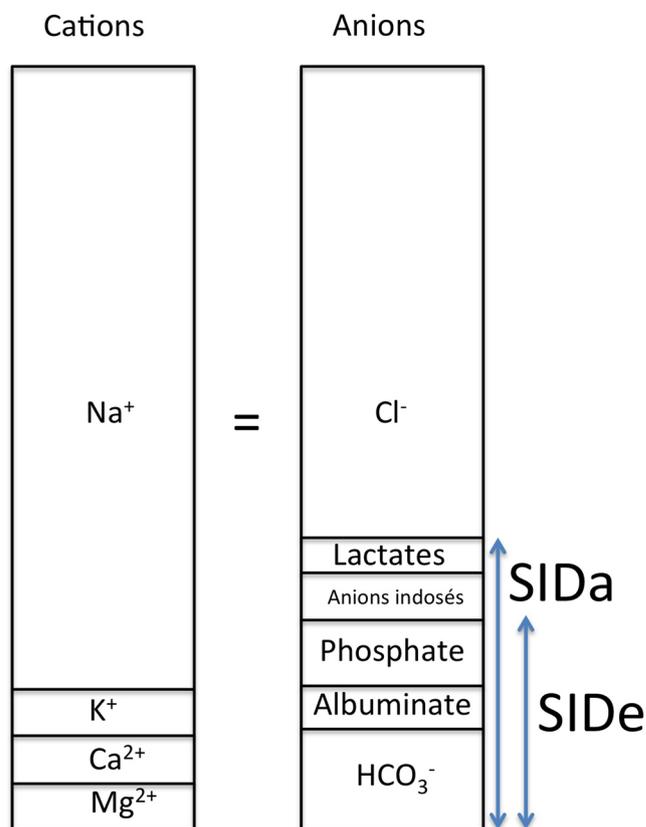
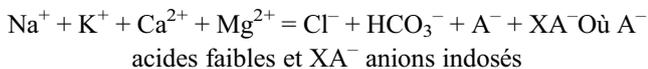


Fig. 2 Représentation schématique du modèle de Stewart. SID : *strong ion difference* ; a : apparent ; e : effectif. La somme des cations et des anions est toujours équivalente dans le plasma

Une autre information donnée par la théorie de Starling est le *strong ion gap* (SIG). En effet, en raison de l'électroneutralité du plasma, nous pouvons formuler l'équation :



Devenant après réarrangement :



La partie gauche de l'équation peut être simplifiée au SID dit apparent (SIDa) où XA^- est alors réduit aux seuls lactates. Dans ce cas, l'équation ne prend pas en compte certains anions. La partie droite est appelée SID effectif (SIDE) et prend en compte les acides faibles tels que $\text{A}^- = \text{albuminates} + \text{phosphates}$. À l'état normal, la différence entre les SIDa et SIDE, ou SIG, est nulle. Tout comme dans le calcul du trou anionique, une augmentation du SIG peut correspondre à une accumulation d'anions indosés.

Ainsi, dans l'idéal, un soluté d'EV devrait permettre une restauration de la volémie efficace sans augmenter la fuite capillaire vers le secteur interstitiel, sans effet secondaire métabolique et à moindre coût. Les solutés balancés, bien que ne répondant pas intégralement à ce cahier des charges, présentent des propriétés se rapprochant de cet idéal. Nous nous efforcerons dans la suite de cette revue de passer en détail les différents produits existants sur le marché et leur impact connu en pratique clinique.

Solutés balancés : quel produit disponible en pratique clinique ?

Les solutés dits balancés présentent une charge en chlore réduite. L'électroneutralité de la solution est dès lors assurée

par la présence d'un anion organique métabolisable, dépendant du laboratoire producteur. Leur SID in vitro est de 0 mEq/l, mais la métabolisation très rapide de l'anion organique est responsable d'un SID in vivo du soluté autour de 27 mEq/l. Sont actuellement disponibles en France les solutés de Ringer-lactate[®] (RL, contenant du lactate), de malate-acétate (Isfundine[®] IF, B-Braun) et de gluconate-acétate (Plasmalyte[®] [PL], Baxter). Les principales caractéristiques physicochimiques sont présentées dans le Tableau 1. Conformément au modèle de Starling évoqué précédemment, tous les cristalloïdes présentent une durée d'action limitée d'environ une à deux heures, temps nécessaire à l'équilibration des volumes de part et d'autre de la membrane capillaire. Le pouvoir d'expansion est de l'ordre de 20 % du volume perfusé [22], nécessitant la perfusion d'un volume parfois important pour restaurer une volémie efficace pouvant donc exposer au risque de fuite capillaire importante, à une hypothermie en cas d'administration de produits non réchauffés et à des troubles de dilution du milieu intérieur. Le rendement volémique peut toutefois être meilleur dans les situations d'hypovolémie, comme démontré lors d'administration de ringer-acétate après séquestration sanguine chez des volontaires sains [23].

Ringer-lactate

La composition exacte du RL varie d'une préparation à l'autre mais reste proche de celle du plasma, avec une charge chlorée réduite par rapport au NaCl 0,9 %. Son SID est de 28 mEq/l, évitant ainsi l'apparition d'une acidose hyperchlorémique. La réduction de la charge chlorée est permise par la présence de lactate, dont le métabolisme est hépatique. Son administration est donc théoriquement contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère. Son osmolarité,

Tableau 1 Composition des principaux solutés cristalloïdes disponibles en France, exprimée en mmol/l sauf pour SID en mEq/l et osmolarité en mOsm/l

Composition	Plasma	NaCl 0,9 %	Ringer-lactate	Isfundine [®]	Plasmalyte [®]
Na ⁺	140	154	130	145	140
K ⁺	4	0	5,4	4	5
Mg ²⁺	1	0	0	1	1,5
Ca ²⁺	2,2	0	1,8	2,5	0
Cl ⁻	100	154	111	127	98
lactates	1	0	27,7	0	0
Malate	0	0	0	5	
Acétate	0	0	0	24	27
Pyruvate	0	0	0	0	0
Gluconate	0	0	0	0	23
Osmolarité	285	308	276,8	309	295
pH	7,40	4,5-7	6-7,5	5,1-5,9	6,5-8
SID in vivo	40	0	28	29	50

de 276 mOsm/l in vitro, est plus faible encore in vivo, pouvant atteindre les 250 mOsm/l, ce qui le contre-indique théoriquement en cas de traumatisme cérébral. Les conséquences sur l'osmolalité plasmatique restent malgré tout probablement faibles. En effet, l'administration de 50 ml/kg chez des volontaires sains induisait une diminution de seulement 4 ± 3 mOsm/kg, réversible en une heure [24]. De même, son utilisation (20 ml/kg par heure) lors d'une chirurgie rachidienne majeure en comparaison au NaCl 0,9 % chez 30 patients induisait uniquement une baisse modérée de la natrémie (136 ± 4 versus 143 ± 4 mmol/l) six heures après la chirurgie, réversible sous six heures [25]. Une augmentation modeste de la PaCO₂ était également observée, probablement en rapport avec la métabolisation hépatique des lactates en bicarbonates, mais avec un maintien du pH dans des valeurs plus physiologiques que dans le groupe NaCl 0,9 %. Enfin, malgré la présence de potassium, il n'existe pas de risque surajouté d'hyperkaliémie du fait de son administration. En effet, dans une étude randomisée en double insu portant sur 51 patients, son administration au cours de transplantations rénales en comparaison avec du NaCl 0,9 % induisait moins d'hyperkaliémies et d'acidoses métaboliques [26]. L'augmentation du taux de lactates après administration de RL semble modérée et probablement peu pertinente en pratique clinique [27–29].

Malate-acétate

De même que le RL, sa composition approche celle du plasma et présente un SID de 29 mEq/l permettant un compromis adéquat entre prévention de l'acidose hyperchlorémique et de l'alcalose de dilution. L'électroneutralité est cette fois assurée par de l'acétate et du malate, dont le métabolisme tissulaire est extrêmement rapide, puisque seule une infime fraction est retrouvée dans les urines après perfusion intraveineuse. Il est probable que la plus grande partie du malate et de l'acétate perfusés intègre le cycle de Krebs en étant transformé en oxalocétate par le malate-déshydrogénase pour le malate ou en participant à la formation d'acétyl-CoA pour l'acétate. Concernant la tolérance de l'acétate, aucune donnée actuelle ne met en évidence sa toxicité lors de son administration dans les solutés commerciaux d'EV actuellement disponibles. Par contre, son utilisation dans les solutions tampons d'hémodialyse était autrefois associée à une moins bonne tolérance par rapport aux tampons à base de bicarbonates, notamment via une baisse de la contractilité myocardique et une vasodilatation induisant des instabilités hémodynamiques transitoires au cours des séances d'épuration extrarénale [30]. Les concentrations utilisées sont sensiblement moindres dans les solutés balancés, ce qui permet une métabolisation rapide de cet anion, et sont donc probablement responsables de la bonne tolérance observée actuellement.

Gluconate-acétate

L'originalité de ce soluté repose sur la présence d'acétate, mais également de gluconate. Peu de données sont actuellement disponibles quant à l'impact clinique du gluconate. Si son incorporation en tant que source d'énergie dans la voie d'Entner-Doudoroff est mise en évidence chez certaines bactéries, rien n'indique un tel processus chez l'homme. Bien que le SID du PL soit élevé à 50 mEq/l, son utilisation en pratique courante ne se traduit pas par une alcalose métabolique [28,31]. L'élimination du gluconate est principalement rénale, à hauteur de 60 à 85 % sous forme inchangée. L'absence de métabolisation de cet anion expliquerait son faible effet alcalinisant par rapport aux autres solutés avec un SID in vivo probablement plus proche de 30 mEq/l.

Une particularité intéressante de ce composé est la possibilité de faux-positifs pour la recherche de D-galactosamine utilisée dans le dépistage de l'aspergillose invasive [32].

Impact clinique des solutés balancés

Impact sur la fonction rénale

La majorité des études en réanimation ont comparé le NaCl 0,9 % au RL dans différentes conditions et ont évalué les conséquences sur la fonction rénale, les caractéristiques hémodynamiques, l'équilibre acidobasique, le risque hémorragique et l'inflammation.

Récemment, le débat sur l'éventuelle amélioration du pronostic rénal en utilisant des solutés pauvres en chlore versus NaCl 0,9 % a été relancé par une étude australienne, pilote, prospective, de type avant-après [33]. Pendant la période contrôle de six mois, 760 patients ont reçu des solutés de perfusion selon les habitudes du service, essentiellement des solutés riches en chlore (NaCl 0,9 %, gélatines, albumine 0,4 %). Après une période dite de formation sur les solutés balancés, 773 patients ont reçu des solutés pauvres en chlore sur six mois (période interventionnelle). En comparant ces deux périodes, l'augmentation de la créatininémie moyenne pendant le séjour en réanimation était respectivement de 22,6 versus 14,8 $\mu\text{mol/l}$ ($p = 0,03$). L'incidence des insuffisances rénales aiguës de type *injury* et *failure* définies selon la classification de RIFLE a diminué de 14 à 8,4 % ($p < 0,001$), et la nécessité du recours à une épuration extrarénale a diminué de 10 à 6,3 % en faveur des solutés balancés. Ces résultats restaient significatifs après ajustement sur les covariables. Ces résultats sont cependant difficilement généralisables à l'ensemble des patients de réanimation, puisqu'un contexte chirurgical était présent chez 79 % d'entre eux. Néanmoins, il s'agit de la première étude prospective évaluant les effets à moyen terme d'une stratégie

d'administration de solutés pauvres en chlore sur la fonction rénale.

Plus récemment, l'étude SPLIT randomisée et réalisée en double insu a comparé l'administration de NaCl 0,9 % à celle d'un soluté balancé (PL 148) dans quatre services de réanimation en Nouvelle-Zélande chez plus de 2 000 patients. Il n'y avait pas de différence significative concernant le critère primaire qui était la survenue d'une insuffisance rénale aiguë à j90 dans une population hétérogène de patients. Néanmoins, cette étude souffre de limites importantes rendant difficile l'interprétation des résultats. La plus importante est la faible quantité de soluté reçu dans les deux groupes de patients au cours de l'étude, environ 2 l dans chaque groupe, dont la majorité a été perfusée au cours des 24 premières heures. Deuxièmement, les patients avaient déjà reçu un litre de soluté balancé dans les deux groupes au moment de l'inclusion dans l'étude. Enfin, il s'agissait de patients majoritairement issus de la filière chirurgicale, avec peu de comorbidités (score APACHE2 moyen à 14,1) [34]. L'effet délétère sur la fonction rénale observé avec les solutés concentrés en chlore pourrait être dû à une vasoconstriction rénale secondaire à l'augmentation de la réabsorption tubulaire du chlore. En effet, une quantité plus importante de chlore délivrée à la *macula densa* active le feed-back tubuloglomérulaire, un processus physiologique régulant le débit de filtration glomérulaire (DFG) [35–37]. Ce feed-back déclenche la vasoconstriction de l'artéiole afférente, la contraction du mésangium et donc la diminution du DFG. Dans une étude randomisée contrôlée, la perfusion de 2 l de NaCl 0,9 % chez des volontaires sains a provoqué une diminution significative des vitesses sanguines mesurées dans l'artère rénale et de la perfusion tissulaire corticale par rapport à ceux qui avaient reçu du PL [38]. Enfin, la charge chlorée pourrait favoriser la libération de thromboxane, qui a un effet vasoconstricteur.

Une autre étude observationnelle réalisée chez plus de 30 000 patients dans un contexte chirurgical a retrouvé une augmentation du risque d'épuration extrarénale chez les patients recevant du NaCl 0,9 % comparativement aux patients ayant reçu un soluté balancé de type gluconate-acétate. Néanmoins, ce résultat ne peut être pris en compte en raison de très nombreux biais inhérents aux études observationnelles avec deux groupes non comparables (contexte de chirurgie urgente plus fréquent dans le groupe NaCl 0,9 %) [39].

Impact sur l'équilibre acidobasique

Les résultats sont conséquents sur l'équilibre acidobasique, avec une acidose hyperchlorémique fréquente chez les patients ayant reçu du NaCl 0,9 % lors de différentes situations : contexte périopératoire, transplantation rénale, rhabdomyolyse [39–43]. Ces études ont montré une diminution

du taux plasmatique de bicarbonates, du SID et du pH associée à une augmentation de la chlorémie. Une acidose hyperchlorémique compliquée d'acidémie peut survenir lorsqu'une quantité importante de NaCl 0,9 % (20 ml/kg par heure) est perfusée sur une courte durée et se corrige spontanément en quelques heures. Les conséquences cliniques de ce déséquilibre acidobasique sont discutables. Néanmoins, il est licite d'émettre l'hypothèse qu'une acidose hyperchlorémique acquise dans un contexte d'agression majeure ou d'acidose sévère préexistante (acidocétose diabétique, état de choc) puisse être un facteur aggravant. Cette hypothèse est cependant peu probable, car en pratique clinique la perfusion importante de solutés balancés ou non permet le plus souvent de corriger l'acidose des patients hospitalisés en réanimation (diminution de la lactatémie, correction de la cétose dans le même temps...). Elle reste possiblement valable chez les patients dont la cause de l'acidose n'est pas contrôlée. Dans des modèles animaux de choc septique, l'instauration d'une acidose hyperchlorémique augmentait le processus inflammatoire et réduisait la survie des animaux [44–46]. Malheureusement, aucune étude prospective de méthodologie satisfaisante n'a évalué spécifiquement les conséquences de l'acidose hyperchlorémique, avec ou sans acidémie, chez des patients de réanimation. Une étude rétrospective portant sur 3 116 patients présentant un SIRS, postopératoire ou non, comparait les patients ayant reçu au moins 500 ml de NaCl 0,9 % et ceux ayant reçu au moins 500 ml de solutions balancées. Les patients du groupe NaCl 0,9 % présentaient plus fréquemment une acidose hyperchlorémique, une mortalité plus importante (3,27 versus 1,03 % ; $p < 0,001$) et plus de dysfonctions d'organes [47]. Dans le contexte d'acidocétose diabétique, une première étude randomisée contrôlée a montré qu'une réhydratation par gluconate-acétate était associée à une chlorémie plus basse et à un taux de bicarbonate plus élevé comparativement à une réhydratation par NaCl 0,9 % [42]. En revanche, une deuxième étude randomisée contrôlée n'a pas permis de montrer une supériorité du RL sur le NaCl 0,9 % en termes de délai de résolution de l'épisode d'acidocétose diabétique [43].

Une question légitime est l'interprétation du taux de lactates chez les patients massivement perfusés avec du RL. Plusieurs études ont évalué la lactatémie en fonction du type de soluté perfusé dans différentes populations : contexte périopératoire, diabète, transplantation rénale et hépatique. Une augmentation discrète, mais significative, de la lactatémie est observée dans la majorité de ces études. La plus grande différence observée est retrouvée chez des patients ayant reçu 60 ml/kg de RL sur deux heures dans un contexte de chirurgie gynécologique. Les patients traités par RL avaient une lactatémie à 2 versus 0,4 mmol/l dans le groupe NaCl 0,9 % [40]. La méta-analyse réalisée par Orbegozo-Cortés et al. à partir des études ayant comparé le NaCl 0,9 % et le RL comme soluté de remplissage vasculaire a

retrouvé un résultat identique, avec une lactatémie plus importante chez les patients traités par RL [29]. Il est toutefois important de noter que le taux de lactates plasmatiques reste le plus souvent dans les valeurs normales. Ainsi, il est peu probable qu'une hyperlactatémie soit attribuable à une perfusion de RL sans autre cause associée, et la présence d'une acidose lactique ne doit pas contre-indiquer l'administration de RL. En effet, il est très probable que même au cours des situations à risque de diminution de la métabolisation du lactate, l'effet induit par le RL soit faible. Ainsi, l'administration de RL versus PL 148 n'induisait pas de différence de l'équilibre acidobasique chez des sujets opérés d'hépatectomie majeure [31]. De plus, il a été mis en évidence que des taux de lactates élevés peropératoires (10–12 mmol/l) secondaires à une administration de lactate de sodium diminuaient rapidement chez des patients opérés d'hépatectomies majeures [48]. Il est donc probable que l'élévation modeste du taux de lactate induit par ce soluté soit également transitoire pour les patients atteints d'affection hépatique.

Impact sur la coagulation

À notre connaissance, en dehors des études sur les solutions d'albumine, aucune étude bien menée n'a comparé les effets hémodynamiques des différents solutés cristalloïdes entre eux.

Les effets sur la coagulation ont en revanche été étudiés dans un certain nombre d'indications : contexte périopératoire, transplantation hépatique et rénale, chirurgie gynécologique, pancréatique et hépatobiliaire [26,40]. Il semble que les saignements et les besoins transfusionnels soient équivalents chez les patients traités par NaCl 0,9 % et ceux traités par RL. Ce résultat pourrait être différent dans les populations à haut risque hémorragique. Dans une étude randomisée, en double insu, concernant des patients bénéficiant d'une chirurgie d'un anévrisme de l'aorte abdominale, les besoins transfusionnels étaient significativement plus importants dans le groupe « NaCl 0,9 % » que dans le groupe « Ringer-lactate » [49]. Cette tendance à un risque de saignements plus importants chez les patients à haut risque hémorragique semble se confirmer dans une méta-analyse récente [29].

Impact sur le processus inflammatoire

Une notion moins connue est l'effet potentiellement bénéfique du RL sur l'inflammation. Dans une étude randomisée contrôlée, les auteurs ont montré un processus inflammatoire moindre et une CRP significativement plus basse chez des patients hospitalisés pour pancréatite aiguë recevant du RL versus NaCl 0,9 % [50]. Le taux plasmatique de bicarbonates était inversement corrélé à celui de la CRP 24 heures après la randomisation, suggérant que l'impact du RL sur

l'inflammation systémique pourrait être médié par le pH. Dans un modèle in vitro de cellules RAW 264.7 stimulées au LPS, il a été montré une augmentation du facteur de transcription NFκB (*nuclear factor kappa B*) et une libération de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF-α (*tumor necrosis factor-alpha*) dans des conditions d'acidose hyperchlorémique [51]. Néanmoins, il n'est pas certain que l'évolution du pH explique cette inflammation moindre avec les solutés balancés. En effet, dans ce dernier travail, à pH égal, l'origine de l'acidose (hyperchlorémique ou lactique) impacte différemment le profil inflammatoire. Même si ces résultats ne sont pas extrapolables aux patients de réanimation, des études évaluant les conséquences des solutés balancés sur l'inflammation, typiquement chez des patients septiques, mériteraient d'être menées.

Impact sur la mortalité

Un bénéfice potentiel sur la mortalité est défendu par de récentes études. Une étude rétrospective observationnelle portant sur plusieurs milliers de patients en choc septique a montré une diminution de la mortalité hospitalière chez ceux qui avaient bénéficié d'une EV par cristalloïdes. Il n'était pas constaté de différence concernant l'incidence des insuffisances rénales aiguës, suggérant que le bénéfice sur la mortalité pourrait être lié à des effets bénéfiques sur l'inflammation systémique et l'immunité [52]. La même équipe a montré dans une autre étude observationnelle chez des patients ayant reçu au moins 500 ml de cristalloïdes en 48 heures pour un syndrome de réponse inflammatoire systémique une augmentation de la mortalité chez ceux qui avaient reçu du NaCl 0,9 % versus ceux qui avaient reçu un soluté balancé. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence, étant donné le caractère rétrospectif de ces études et malgré l'utilisation de scores de propension pour minimiser les facteurs confondants [53]. Enfin, une étude rétrospective observationnelle a retrouvé une augmentation de la mortalité (odds ratio = 2,5 ; IC : 1,62–2,59) chez plus de 4 000 patients qui avaient une hyperchlorémie en postopératoire d'une chirurgie non cardiaque, en comparaison avec une cohorte de patients de taille identique qui n'en avaient pas, après appariement utilisant des scores de propension [54].

Des études contrôlées randomisées comparant solutés balancés et non balancés dans une population particulièrement exposée aux solutés d'EV, telle que celle des patients en choc septique, sont nécessaires pour confirmer ou non ces résultats.

Conclusion

En conclusion, les cristalloïdes balancés présentent une composition ionique proche du plasma et une charge en

chlorée réduite grâce à la présence d'un ion organique. L'approche physicochimique de Stewart permet d'appréhender les modifications du pH liées à l'administration de solutés d'EV. Bien que la réalisation d'études prospectives de puissance suffisante soit nécessaire, il existe une forte suspicion de toxicité liée à l'administration de solutés à forte charge chlorée en comparaison avec les solutés balancés, a fortiori chez des patients de réanimation présentant des défaillances d'organes, notamment rénales et de l'hémostase. Cependant, ces solutions balancées ne préviennent pas des effets secondaires délétères de la fuite capillaire. Il n'existe donc à ce jour aucun soluté idéal, et il est nécessaire de guider sa stratégie d'EV sur un monitoring hémodynamique adéquat afin de limiter les effets secondaires d'une administration massive.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al (2012) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 39:165–228
- Perel P, Roberts I, Ker K (2013) Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD000567
- Raghunathan K, Bonavia A, Nathanson BH, et al (2015) Association between Initial Fluid Choice and Subsequent In-hospital Mortality during the Resuscitation of Adults with Septic Shock. *Anesthesiology* 2015; in press
- Annan D, Siami S, Jaber S, et al (2013) Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA* 310:1809–17
- Myburgh JA, Mythen MG (2013) Resuscitation fluids. *N Engl J Med* 369:1243–51
- Starling EH (1896) On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J Physiol* 19:312–26
- Lira A, Pinsky MR (2014) Choices in fluid type and volume during resuscitation: impact on patient outcomes. *Ann Intensive Care* 4:38
- Rehm M, Bruegger D, Christ F, et al (2007) Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischemia. *Circulation* 116:1896–906
- Steppan J, Hofer S, Funke B, et al (2011) Sepsis and major abdominal surgery lead to flaking of the endothelial glycocalyx. *J Surg Res* 165:136–41
- Chappell D, Jacob M (2014) Role of the glycocalyx in fluid management: small things matter. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 28:227–34
- Dejana E, Orsenigo F, Lampugnani MG (2008) The role of adherens junctions and VE-cadherin in the control of vascular permeability. *J Cell Sci* 121:2115–22
- Kolářová H, Ambrůzová B, Svihálková Šindlerová L, et al (2014) Modulation of endothelial glycocalyx structure under inflammatory conditions. *Mediators Inflamm* 694312
- You J-W, Lee SJ, Kim YE, et al (2013) Association between weight change and clinical outcomes in critically ill patients. *J Crit Care* 28:923–7
- Silva JM, de Oliveira AMRR, Nogueira FAM, et al (2013) The effect of excess fluid balance on the mortality rate of surgical patients: a multicenter prospective study. *Crit Care* 17:R288
- Vaara ST, Korhonen AM, Kaukonen KM, et al (2012) Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. *Crit Care* 16:R197
- Rehm M, Zahler S, Lötsch M, et al (2004) Endothelial glycocalyx as an additional barrier determining extravasation of 6% hydroxyethyl starch or 5% albumin solutions in the coronary vascular bed. *Anesthesiology* 100:1211–23
- Woodcock TE, Woodcock TM (2012) Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth* 108:384–94
- Stewart PA (1983) Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 61:1444–61
- Constable PD (2003) Hyperchloremic acidosis: the classic example of strong ion acidosis. *Anesth Analg* 96:919–22
- Corey HE (2004) Bench-to bedside review: Fundamental principles of acid-base physiology. *Crit Care* 9:184–92
- Morgan TJ, Venkatesh B (2003) Designing “balanced” crystalloids. *Crit Care Resusc* 5:284–91
- Zornow MH, Prough DS (1995) Fluid management in patients with traumatic brain injury. *New Horiz* 3:488–98
- Drobin D, Hahn RG (1990) Volume kinetics of Ringer's solution in hypovolemic volunteers. *Anesthesiology* 90:81–91
- Williams EL, Hildebrand KL, McCormick SA, Bedel MJ (1999) The effect of intravenous lactated Ringer's solution versus 0.9% sodium chloride solution on serum osmolality in human volunteers. *Anesth Analg* 88:999–1003
- Takil A, Eti Z, Irmak P, Yilmaz Göğüş F (2002) Early postoperative respiratory acidosis after large intravascular volume infusion of lactated ringer's solution during major spine surgery. *Anesth Analg* 95:294–8
- O'Malley CMN, Frumento RJ, Hardy MA, et al (2005) A randomized, double-blind comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% NaCl during renal transplantation. *Anesth Analg* 100:1518–24
- Didwania A, Miller J, Kassel D, et al (1997) Effect of intravenous lactated Ringer's solution infusion on the circulating lactate concentration: Part 3. Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 25:1851–4
- Hadimioglu N, Saadawy I, Saglam T, et al (2008) The effect of different crystalloid solutions on acid-base balance and early kidney function after kidney transplantation. *Anesth Analg* 107:264–9
- Orbegozo-Cortés D, Rayo Bonor A, Vincent JL (2014) Isotonic crystalloid solutions: a structured review of the literature. *Br J Anaesth* 112:968–81
- Vincent JL, Vanherweghem JL, Degaut JP, et al (1982) Acetate-induced myocardial depression during hemodialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 22:653–7
- Weinberg L, Pearce B, Sullivan R, et al (2014) The effects of plasmalyte-148 versus hartmann's solution during major liver resection: a multicentre, double-blind, randomized controlled trial. *Minerva Anesthesiol* 81:1288–97
- Petratiene R, Petratis V, Witt JR, et al (2011) Galactomannan antigenemia after infusion of gluconate-containing Plasma-Lyte®. *J Clin Microbiol* 49:4330–2
- Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, et al (2012) Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 308:1566–72

34. Young P, Bailey M, Beasley R, et al (2015) Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: the SPLIT randomized clinical trial. *JAMA* 314:1701–10
35. Wilcox CS, Mitch WE, Kelly RA, et al (1983) Response of the kidney to furosemide. I. Effects of salt intake and renal compensation. *J Lab Clin Med* 102:450–8
36. Schnermann J, Ploth DW, Hermle M (1976) Activation of tubuloglomerular feedback by chloride transport. *Pflugers Arch* 362: 229–40
37. Hashimoto S, Kawata T, Schnermann J, Koike T (2004) Chloride channel blockade attenuates the effect of angiotensin II on tubuloglomerular feedback in WKY but not spontaneously hypertensive rats. *Kidney Blood Press Res* 27:35–42
38. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, et al (2012) A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and Plasma-Lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg* 256:18–24
39. Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL, et al (2012) Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte®. *Ann Surg* 255:821–9
40. Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U (1990) Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 90:1265–70
41. Cho YS, Lim H, Kim SH (2007) Comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% saline in the treatment of rhabdomyolysis induced by doxylamine intoxication. *Emerg Med J* 24:276–80
42. Mahler SA, Conrad SA, Wang H, Arnold TC (2011) Resuscitation with balanced electrolyte solution prevents hyperchloremic metabolic acidosis in patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Emerg Med* 29:670–4
43. Van Zyl DG, Rheeder P, Delpont E (2012) Fluid management in diabetic-acidosis—Ringer's lactate versus normal saline: a randomized controlled trial. *QJM* 105:337–43
44. Kellum JA (2002) Fluid resuscitation and hyperchloremic acidosis in experimental sepsis: improved short-term survival and acid-base balance with Hextend compared with saline. *Crit Care Med* 30:300–5
45. Kellum JA, Song M, Almasri E (2006) Hyperchloremic acidosis increases circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest* 130:962–7
46. Kellum JA, Song M, Venkataraman R (2004) Effects of hyperchloremic acidosis on arterial pressure and circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest* 125:243–8
47. Shaw AD, Schermer CR, Lobo DN, et al (2015) Impact of intravenous fluid composition on outcomes in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care* 19:334
48. Chioloro R, Tappy L, Gillet M, et al (1999) Effect of major hepatectomy on glucose and lactate metabolism. *Ann Surg* 229:505–13
49. Waters JH, Gottlieb A, Schoenwald P, et al (2001) Normal saline versus lactated Ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: an outcome study. *Anesth Analg* 93:817–22
50. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, et al (2011) Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 9:710–7
51. Kellum JA, Song M, Li J (2004) Lactic and hydrochloric acids induce different patterns of inflammatory response in LPS-stimulated RAW 264.7 cells. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286:R686–92
52. Raghunathan K, Shaw A, Nathanson B, et al (2014) Association between the choice of IV crystalloid and in-hospital mortality among critically ill adults with sepsis. *Crit Care Med* 42:1585–91
53. Shaw AD, Schermer CR, Lobo DN, et al (2015) Impact of intravenous fluid composition on outcomes in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care* 19:334
54. McCluskey SA, Karkouti K, Wijeyesundera D, et al (2013) Hyperchloremia after noncardiac surgery is independently associated with increased morbidity and mortality: a propensity-matched cohort study. *Anesth Analg* 117:412–21