Pharmacocinétique et pharmacodynamie des solutés de remplissage vasculaire

Nicolas Grillot, Karim Asehnoune

Service d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale, Hôtel Dieu/HME, C.H.U de Nantes, 44035 Nantes Cedex 1

Introduction

Le remplissage vasculaire a pour objectif de corriger une hypovolémie et, *in fine* d'optimiser le transport de l'oxygène aux cellules de l'organisme. D'un point de vue physiologique, la volémie correspond au volume sanguin total de l'organisme (de l'ordre de 65 à 75 ml/kg), mais on peut également la présenter comme la somme du volume non contraint (70 %), et du volume contraint (30 %) d'un individu.

Il existe 2 grands mécanismes physiopathologiques d'hypovolémie : l'hypovolémie absolue et l'hypovolémie relative. L'hypovolémie absolue correspond à la diminution de la masse sanguine résultant soit d'une perte de sang total au cours d'une hémorragie, soit d'une diminution du volume plasmatique par déficit du pool hydrosodé (déshydratation, diarrhée profuse...), soit par transfert d'une partie du secteur vasculaire vers le secteur interstitiel du fait de l'augmentation de la perméabilité capillaire ou d'une diminution de la pression oncotique plasmatique. L'hypovolémie relative correspond à une augmentation du contenant artériel et/ou veineux à l'origine d'une diminution de la pression artérielle moyenne par diminution du retour veineux sanguin. Ce mécanisme explique notamment la chute tensionnelle induite par l'induction anesthésique. Hypovolémies vraies et relatives peuvent enfin être associées comme dans l'état de choc septique ou anaphylactique.

Quelle que soit la cause de l'hypovolémie, il est maintenant bien démontré que l'administration précoce d'un remplissage vasculaire est associée à un meilleur pronostic. Cependant, la pratique du remplissage vasculaire n'est pas dénuée de risque, un remplissage vasculaire « excessif » pouvant être à l'origine de complications métaboliques, rénales, hémodynamiques, respiratoires et/ou hématologiques. En dépit de recommandations d'experts en pratique anesthésique (1), dans le cadre du sepsis (2), chez le polytraumatisé (3), chez le patient brûlé (4), ou encore chez le patient cirrhotique (5), le choix du type de soluté à administrer, sa dose, la durée d'administration, les cibles à atteindre et le coût-efficacité, font encore l'objet de controverse.

1. Physiologie des solutés de remplissage

A l'exception du Plasmagel® désodé, tous les solutés de remplissages ont pour base une solution contenant du NaCl [cf. tableau I]. Ceci est dû au fait que les solutés glucosés non ioniques se comportent au sein de l'organisme comme de l'eau libre (les molécules de glucose étant rapidement métabolisées par l'organisme). L'eau diffusant librement entre les différents secteurs de l'organisme, les solutés glucosés, après la phase immédiate d'administration, vont librement et très rapidement diffuser au sein des secteurs interstitiels et intracellulaires accueillant 93 % du volume d'eau total. Pour augmenter la volémie d'un litre chez un adulte sain, il serait ainsi nécessaire de lui apporter 14 litres de soluté glucosé. Mais cet apport massif d'eau libre n'est pas envisageable en pratique clinique du fait du risque d'intoxication aiguë à l'eau, en dépit d'une capacité extrêmement rapide du rein à éliminer cet excédent (6, 7).

Au sein du secteur extracellulaire, les mouvements d'eau et d'ions entre le secteur plasmatique et interstitiel sont régis par deux gradients de pressions : le gradient de pression hydrostatique (qui correspond à la pression physique du liquide qui s'exerce sur la paroi vasculaire à l'origine d'une pression filtre) et le gradient de pression oncotique exercée par les molécules oncotiquement actives et dont la force s'oppose à la pression hydrostatique.

L'équation de Starling simplifiée définit un coefficient de filtration (Q_f , ou coefficient de fuite capillaire) correspondant au produit du coefficient de perméabilité capillaire P et de la différence entre le delta de pressions hydrostatique et oncotique entre les deux secteurs :

$$Q_f = P \cdot [(P_{cap} - P_{int}) - (\Pi_{cap} - \Pi_{int})]$$

P_{cap} et P_{int} les pressions hydrostatiques capillaires et interstitielles

Π_{cap} et Π_{int} les pressions oncotiques capillaires et interstitielles, respectivement.

En fonction du gradient de pression, on distingue deux familles de soluté de remplissage : les cristalloïdes et les colloïdes.

Les cristalloïdes sont des solutions aqueuses contenant des ions dont la teneur en NaCl détermine les principales propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. On classe habituellement les cristalloïdes selon leur osmolarité vis-à-vis du plasma (cristalloïdes iso-ou hyper-osmolaires) et leur concentration en chlore (soluté dit balancé ou non balancé).

Les colloïdes sont des cristalloïdes auxquels a été ajoutée une molécule oncotiquement active dans le but d'obtenir un pouvoir oncotique égal ou supérieur à celui du plasma.

D'un point de vue pharmacologique, on compare habituellement ces solutés de remplissage en fonction de leur pouvoir expansif et leur durée d'action ; l'utilisation de la demi-vie, comme pour un médicament, étant réalisable uniquement pour les colloïdes (le dosage des cristalloïdes n'étant pas possible au sein d'un plasma composé des mêmes ions).

Chez un patient hypovolémique, lors de l'administration d'un cristalloïde isotonique, le volume de celui-ci se substitue au volume vasculaire manquant. Cette augmentation de volume contraint va s'accompagner d'une augmentation de la pression artérielle moyenne, du retour veineux et *in fine* du volume d'éjection systolique et donc du débit cardiaque (concept de précharge dépendance ventriculaire gauche en l'absence de dysfonction cardiaque associée). Le soluté administré va également permettre de corriger la part de déshydratation interstitielle induite par la mobilisation physiologique d'une partie du volume non contraint vers le secteur plasmatique (via entre autre la baisse des pressions oncotiques plasmatiques par effet de dilution).

Pourtant, en pratique quotidienne, les besoins en remplissage par cristalloïdes isotoniques (balancés ou non) sont souvent cinq à six fois supérieurs aux volumes perdus si l'objectif est de ramener la volémie du patient à sa valeur de base. La faible capacité d'expansion volémique est due au fait que seul 25 à 30 % du volume de cristalloïde isotonique administré se situe encore dans le secteur vasculaire dans l'heure suivant son administration (les 70 à 75 % restants ayant rejoint le secteur interstitiel). Avec un coefficient de transfert aussi important, le pic d'expansion volémique est rapidement atteint (environ 30 minutes) avec une décroissance rapide par la suite. Le transfert d'une grande partie du volume administré vers le secteur interstitiel se mesure cliniquement par une prise de poids proportionnelle aux volumes administrés (8). Cette prise de poids, qui existe également chez le sujet sain normovolémique (9), a pour particularité de persister dans le temps (plus de 24 heures). La raison principale est la difficulté pour le rein à éliminer les solutés comportant du NaCl et ce de façon proportionnelle au volume administré (10).

Bien que « physiologique », la fuite capillaire de liquide du compartiment vasculaire vers le compartiment interstitiel est en fait variable suivant le statut volémique. Plus l'hypovolémie initiale est importante et plus la fuite extravasculaire est limitée du fait de la persistance d'un faible delta de pression hydrostatique tant que le remplissage vasculaire n'est pas satisfaisant. Le pouvoir d'expansion des cristalloïdes se trouve donc d'autant plus renforcé que l'hypovolémie initiale est sévère.

Dans l'étude de Drobin et Hahn (11), portant sur l'administration de Ringer Lactate (RL) à des sujets conscients normovolémiques, le débit de fuite vers l'interstitium mesuré à l'état basal était de 133 ml/min. Les auteurs ont également remarqué que ce débit de fuite diminuait à 100, puis à 34 ml/min après avoir rendu les patients hypovolémiques par soustraction de 450 puis 900 ml de sang respectivement.

L'efficacité volémique d'un cristalloïde devient donc supérieure à la valeur classique de 20 % en cas d'hypovolémie, le pic d'expansion maximal passant à 60 % à la 30^{ème} minute avec décroissance rapide par la suite (12, 13). En cas d'hypovolémie expérimentale très sévère (modèle porcin avec saignée pour une pression artérielle moyenne de 40 mmHg), on a pu observer avec le RL des pics d'expansion volémique de 80 % lors de la phase d'hypovolémie profonde avec une expansion de 50 % entre la 60^{ème} et la 120^{ème} minute (14).

Afin de majorer les capacités d'expansion volémique des cristalloïdes, l'utilisation de solutés à plus forte teneur en NaCl a été proposée afin d'en majorer l'osmolarité. Les cristalloïdes hypertoniques, constitués de NaCl 7.5 % auquel on a ajouté ou non un colloïde, ont la capacité d'induire un rapide passage d'eau du secteur cellulaire (cellules endothéliales et hématies) et interstitiel vers le secteur vasculaire. Cette augmentation rapide de la précharge s'associe à une diminution de la postcharge via une vasodilatation précapillaire des territoires splanchniques rénaux et coronaires (15). Le NaCl 7.5 % a également la capacité d'améliorer les conditions rhéologiques du réseau microvasculaire (16) et pourrait avoir un effet inotrope positif (17) et sympathomimétique propre (18). Par ces propriétés multiples, le pouvoir d'expansion du NaCl 7.5 %, peut atteindre les 200 à 400 %, soit 20 fois plus qu'avec des cristalloïdes isotoniques pour un volume administré moindre (6). Néanmoins, tout comme les cristalloïdes isotoniques, les effets induits par le NaCl 7.5 % sont transitoires (généralement moins d'une heure) en raison du transfert rapide du NaCl vers le secteur interstitiel (19).

L'utilisation de solutés de type colloïdes a été proposée en association ou en remplacement des cristalloïdes dans le cadre du remplissage vasculaire. On classe habituellement les colloïdes en trois groupes : l'albumine, seul colloïde naturel, les hydroxyéthylamidons (HEA) issus de l'amidon de pomme de terre ou de maïs, et les gélatines provenant de la dégradation du collagène d'os de bovidé. Quel que soit le colloïde utilisé, l'effet intravasculaire consiste en un renforcement du pouvoir oncotique intravasculaire par l'adjonction d'une molécule oncotiquement active. Ce pouvoir oncotique dépend du poids moléculaire (un poids moléculaire bas facilitant le franchissement de la barrière capillaire) et de son devenir métabolique (c'est-à-dire la vitesse avec laquelle elle va être métabolisée et éliminée au niveau rénal). Globalement, les colloïdes ont un pouvoir d'expansion 4 à 5 fois plus puissant que les cristalloïdes isotoniques (80 à 100 %), l'expansion volémique étant plus rapide et plus prolongée (de l'ordre de 2 à 6 heures) (12). Cependant, deux facteurs vont limiter cette efficacité. Le premier correspond au statut volémique : en l'absence d'hypovolémie, le pouvoir d'expansion volémique des colloïdes (naturel ou synthétique) ne dépasse pas 50 % et reste limité dans le temps (20). Le deuxième facteur limitant les capacités d'expansion volémique des colloïdes provient d'un syndrome de fuite capillaire liée à l'inflammation. Cette fuite capillaire a été mise en évidence à partir d'études expérimentales réalisées sur des modèles de choc hémorragique. Dans ces études, le glycocalyx (interface peptidique situé entre le milieu sanguin et la paroi vasculaire), normalement perméable aux solutés mais pas aux protéines, était altéré avec pour conséquence une fuite capillaire non physiologique (8). Cette « porosité » vasculaire aux protéines (dont l'albumine) est également présente dans des modèles de sepsis, d'hypovolémie aiguë autre que le choc hémorragique, de brûlure étendue, de syndrome d'ischémie-reperfusion ou de chirurgie majeure. En réanimation, une méta-analyse de plusieurs grands essais contrôlés récents, comparant cristalloïdes et colloïdes, confirme l'existence de cette fuite capillaire inflammatoire et se traduit par un ratio de volume cristalloïde/colloïde perfusé quasi équivalent (au maximum de 1.5 pour 1) (21).

Au total, les cristalloïdes isotoniques restent en France les solutés les plus largement utilisés pour la réalisation du remplissage vasculaire chez les patients les plus graves (22). A l'inverse, les colloïdes sont privilégiés par nos confrères anglo-saxons (23).

2. Effets indésirables associés à l'utilisation des cristalloïdes

Les conséquences cliniques de l'acidose hyperchlorémique représentent les principaux effets secondaires associés à l'utilisation des cristalloïdes (24).

L'acidose hyperchlorémique semble tout d'abord être un facteur d'aggravation hémodynamique lors des états de choc (25). Elle peut également être à l'origine d'hyperkaliémies de transfert (transfert intracellulaire des ions H⁺ en échange d'un ion K⁺ pour assurer l'électro-neutralité). L'hyperchlorémie altère également le débit sanguin cortical rénal (jusqu'à 40 % de diminution). L'explication principale est que le chlore est un anion non métabolisable dont l'élimination est en majorité assurée par la filtration glomérulaire. Des travaux expérimentaux (26, 27) ont mis en évidence qu'un apport supraphysiologique en chlore, par exemple un remplissage par NaCl 0.9 %, était à l'origine d'une accumulation d'ion chlorure dans le tubule contourné distal (au niveau de la *macula densa*) dans lequel sa concentration élevée provoque une vasoconstriction de l'artéiole afférente et des artères intra-rénales à l'origine de la baisse de perfusion rénale. Cet effet délétère du chlore sur le rein a été confirmé chez le sujet sain (28). L'acidose hyperchlorémique module également l'inflammation avec un effet pro-inflammatoire dose-dépendante qui s'oppose à l'effet anti-inflammatoire de l'acidose lactique (29), elle diminue la motilité et la perfusion des muqueuses digestives (30) et facilite l'apparition d'œdème cellulaire (31, 32).

Cette acidose hyperchlorémique n'est pas observée avec les solutions balancées, les apports chlorés étant substitués par du lactate, de l'acétate ou du malate (à défaut du bicarbonate, trop instable en solution) (33). En période périopératoire ou en réanimation, une utilisation moindre de NaCl 0.9 % (remplacé par des solutés balancés) est associée à une diminution de l'insuffisance rénale et du recours à l'épuration extrarénale (32, 34, 35).

Malgré ces données, l'utilisation de NaCl 0.9 % reste fréquente, y compris chez des patients hyperkaliémiques ou à risque d'hyperkaliémie. Les solutés balancés (dont le Ringer Lactate) contiennent, certes, entre 4 et 5 mmol/L de potassium, mais cet apport est faible (0.4 g de KCl par litre de solution) et l'utilisation de solutés balancés (en comparaison du NaCl 0.9 %) n'est pas associée à une augmentation significative de la kaliémie chez des patients en périopératoire de greffe rénale (36). Toujours dans le contexte périopératoire de greffe rénale, l'étude d'O'Malley *et al.* (37) a rapporté, pour un même volume de remplissage peropératoire, une incidence de 19 % d'hyperkaliémie majeure (> 6 mmol/L) dans le groupe ayant reçu un remplissage vasculaire par NaCl 0,9 %, contre aucune dans le groupe Ringer Lactate. Comme pour le potassium, des réticences à l'utilisation des solutés balancés peuvent venir des apports en calcium (entre 2.5 et 2.7 mmol/L) et en magnésium (entre 1 et 1.5 mmol/L). Néanmoins, le risque d'induire des signes cliniques cardiaques ou musculaires par hypercalcémie ou hypermagnésémie, au cours d'un remplissage massif avec des solutés balancés, reste extrêmement faible. A titre d'exemple, un remplissage vasculaire de 10 litres de Plasmalyte® sur 24 heures est à l'origine d'un apport en chlorure de magnésium de 3 g soit 9 fois moins qu'au cours des 24 premières heures du traitement d'une pré-éclampsie sévère. L'apport en calcium pourrait même être un frein à la coagulopathie du traumatisé grave en limitant l'incidence de survenue d'une hypocalcémie de dilution (38).

Une dernière limite à l'utilisation de certains solutés balancés vient de leur caractère hypo-osmolaire. C'est le cas principalement du RL dont l'osmolalité (277 mmol/L), inférieure au plasma (280 à 296 mmol/L), favorise la constitution d'œdème cérébral post-traumatique (39). Dans l'étude de Roquilly *et al.* (40), l'Isofundine® (osmolalité de 304 mmol/L) ne semble pas majorer le risque d'hypertension intracrânienne en comparaison du NaCl 0.9 % chez le traumatisé crânien grave tout en réduisant significativement l'incidence d'hyperchlorémie chez ces mêmes patients. En dépit de ces arguments clinico-biologiques, la place des solutés balancés, en anesthésie ou en réanimation, reste encore à préciser.

3. Effets indésirables associés à l'utilisation des colloïdes

Les gélâtines sont à l'origine de 95 % des accidents anaphylactiques impliquant un colloïde en France (41). Ils peuvent également modifier les tests de coagulation avec un effet globalement procoagulant (42). A l'inverse, les HEA ont un effet anticoagulant *in vitro* via la diminution des Facteurs VIII et Von Willebrand et l'altération directe du fibrinogène, de la polymérisation du caillot de fibrine et de la fonction plaquettaire (43).

Les HEA sont également associés à un risque d'insuffisance rénale en réanimation (44, 45), certaines études rapportent même une surmortalité liée à leur utilisation chez ces mêmes patients (46, 47). Par mesure de précaution, les agences nationales de sécurité du médicament française et européenne ont, depuis fin 2013, limité l'usage des HEA au remplissage du patient en choc hémorragique après échec des cristalloïdes.

En périopératoire, deux études récentes suggèrent également une augmentation du risque rénal associée à l'utilisation des HEA, sans le démontrer formellement par manque de puissance (48, 49). Son utilisation chez les patients en état de mort encéphalique, avec projet de don d'organe, est associée à une augmentation du recours à la dialyse chez les patients receveurs pour une greffe rénale (50). Une utilisation raisonnée des HEA semble donc souhaitable au bloc opératoire (doses maximales de 33 ml/kg/24 heures le premier jour et 20 ml/kg/24 heures les deux jours suivants) et son éviction est nécessaire chez les patients présentant une altération de la fonction rénale. Enfin, contrairement aux colloïdes de synthèse, l'albumine dispose d'une excellente tolérance dans la majorité des études. Son utilisation, onéreuse, expose néanmoins à un risque théorique de transmission des maladies à prion. Son emploi doit probablement être réservé aux patients cirrhotiques et brûlés.

4. Vers une individualisation des apports liquidiens : place du monitoring vasculaire précoce en vue d'une stratégie restrictive des apports liquidiens

Depuis plusieurs années, de nombreuses études ont montré que l'instauration de stratégies d'optimisation hémodynamique standardisée (Goal Directed Therapy) permettait de réduire significativement la morbi-mortalité des patients en peropératoire (51). L'analyse isolée des tendances de pression artérielle et de fréquence cardiaque est souvent prise à défaut pour le diagnostic peropératoire d'une hypovolémie voire d'une hypoperfusion sévère. Pourtant, chez les patients à risque (patient âgés de plus de 70 ans ou porteur de comorbidités cardiaques, respiratoires, vasculaires ou rénales, et bénéficiant d'une chirurgie majeure), l'hypovolémie / hypoperfusion est associée à une surmortalité (52). L'identification de ces patients à risques et l'utilisation d'un monitoring hémodynamique peropératoire permet ainsi de diviser la mortalité attendue (20 %) par trois ou cinq (51).

Trois principes régissent l'utilisation d'un monitoring hémodynamique au bloc opératoire (1) :

- Le premier principe est qu'un remplissage vasculaire reste indiqué tant que le débit cardiaque ou le volume d'éjection systolique augmente de 10 à 15 % après un bolus de fluide de 200 à 250 ml.
- Le second principe est que le volume d'éjection systolique optimal est défini par la dernière valeur ayant permis une augmentation du débit cardiaque ou du volume d'éjection systolique.
- Le troisième principe est que le remplissage vasculaire n'est plus indiqué lorsque le débit cardiaque ou le volume d'éjection systolique n'augmente plus.

L'analyse des variations respiratoires de pression pulsée ou de volume d'éjection systolique semble également intéressante pour guider le remplissage vasculaire au bloc opératoire (53). Quel que soit le paramètre utilisé, la poursuite d'un remplissage vasculaire, alors que la borne supérieure de la variable hémodynamique monitorée est atteinte, entraîne une surcharge hydrosodée qui est associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité périopératoires (54, 55).

Conclusion

En dehors des contre-indications liées aux antécédents du patient ou du contexte clinique, il n'existe pas d'arguments forts pour orienter le praticien vers tel ou tel soluté de remplissage. L'utilisation de solutés dont la composition s'approche du plasma semble logique d'un point de vue théorique, mais reste à démontrer plus largement en pratique clinique. Plus que la recherche d'un soluté de remplissage idéal, l'utilisation d'un monitoring hémodynamique pour guider le remplissage vasculaire et prévenir la surcharge hydrosodée, pourrait améliorer le devenir des patients en anesthésie-réanimation.

Bibliographie

1. Vallet B, Blanloeil Y, Cholley B, Orliaguet G, Pierre S, et al. Guidelines for perioperative haemodynamic optimization. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013; 32: e151-8.
2. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43: 304-77.
3. Duranteau J, Asehnoune K, Pierre S, Ozier Y, Leone M, et al. Recommandations sur la réanimation du choc hémorragique. *Anesth Reanim* 2015; 1: 62-74.
4. Pham TN, Cancio LC, Gibran NS, American Burn Association. American Burn Association practice guidelines burn shock resuscitation. *J Burn Care Res Off Publ Am Burn Assoc* 2008; 29: 257-66.
5. Runyon BA, AASLD. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology* 2013; 57: 1651-3.
6. Zornow MH, Prough DS. Fluid management in patients with traumatic brain injury. *New Horiz* 1995; 3: 488-98.
7. Sjöstrand F, Edsberg L, Hahn RG. Volume kinetics of glucose solutions given by intravenous infusion. *Br J Anaesth* 2001; 87: 834-43.
8. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology* 2008; 109: 723-40.
9. Holte K, Jensen P, Kehlet H. Physiologic effects of intravenous fluid administration in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2003; 96: 1504-9.
10. Olsson J, Svensén CH, Hahn RG. The volume kinetics of acetated Ringer's solution during laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 2004; 99: 1854-60.
11. Drobin D, Hahn RG. Volume kinetics of Ringer's solution in hypovolemic volunteers. *Anesthesiology* 1999; 90: 81-91.
12. McIlroy DR, Kharasch ED. Acute intravascular volume expansion with rapidly administered crystalloid or colloid in the setting of moderate hypovolemia. *Anesth Analg* 2003; 96: 1572-7.
13. Jacob M, Chappell D, Hofmann-Kiefer K, Helfen T, Schuelke A, et al. The intravascular volume effect of Ringer's lactate is below 20%: a prospective study in humans. *Crit Care Lond Engl* 2012; 16: R86.
14. Roger C, Muller L, Deras P, Louart G, Nouvellon E, et al. Does the type of fluid affect rapidity of shock reversal in an anaesthetized-piglet model of near-fatal controlled haemorrhage? A randomized study. *Br J Anaesth* 2014; 112: 1015-23.
15. Mazzoni MC, Borgström P, Intaglietta M, Arfors KE. Capillary narrowing in hemorrhagic shock is rectified by hyperosmotic saline-dextran reinfusion. *Circ Shock* 1990; 31: 407-18.
16. Nolte D, Bayer M, Lehr HA, Becker M, Krombach F, et al. Attenuation of postischemic microvascular disturbances in striated muscle by hyperosmolar saline dextran. *Am J Physiol* 1992; 263: H1411-6.
17. Bilynskyj MC, Errington ML, Velasco IT, Rocha E, Silva M. Effect of hypertonic sodium chloride (7.5%) on uncontrolled hemorrhage in rats and its interaction with different anesthetic procedures. *Circ Shock* 1992; 36: 68-73.
18. Peskind ER, Radant A, Dobie DJ, Hughes J, Wilkinson CW, et al. Hypertonic saline infusion increases plasma norepinephrine concentrations in normal men. *Psychoneuroendocrinology* 1993; 18: 103-13.
19. Muller L, Lefrant J-Y, Jaber S, Louart G, Mahamat A, et al. Short term effects of hypertonic saline during severe sepsis and septic shock. *Ann Fr Anesth Reanim* 2004; 23: 575-80.
20. Jacob M, Rehm M, Orth V, Lötsch M, Brechtelsbauer H, et al. Exact measurement of the volume effect of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 (Voluven) during acute preoperative normovolemic hemodilution. *Anaesthesist* 2003; 52: 896-904.

21. Orbegozo Cortés D, Gamarano Barros T, Njimi H, Vincent J-L. Crystalloids versus colloids: exploring differences in fluid requirements by systematic review and meta-regression. *Anesth Analg* 2015; 120: 389-402.
22. Schortgen F, Deye N, Brochard L, CRYCO Study Group. Preferred plasma volume expanders for critically ill patients: results of an international survey. *Intensive Care Med* 2004; 30: 2222-9.
23. Finfer S, Liu B, Taylor C, Bellomo R, Billot L, et al. Resuscitation fluid use in critically ill adults: an international cross-sectional study in 391 intensive care units. *Crit Care Lond Engl* 2010; 14: R185.
24. Ichai C. Solutés de remplissage: un coupable, le chlore. MAPAR 2014.
25. Kellum JA, Song M, Venkataraman R. Effects of hyperchloremic acidosis on arterial pressure and circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest* 2004; 125: 243-8.
26. Imig JD, Passmore JC, Anderson GL, Jimenez AE. Chloride alters renal blood flow autoregulation in deoxycorticosterone-treated rats. *J Lab Clin Med* 1993; 121: 608-13.
27. Wilcox CS. Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest* 1983; 71: 726-35.
28. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. 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* 2012; 256: 18-24.
29. 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: R686-92.
30. Wilkes NJ, Woolf R, Mutch M, Mallett SV, Peachey T, 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.
31. Yunos NM, Bellomo R, Story D, Kellum J. Bench-to-bedside review: Chloride in critical illness. *Crit Care Lond Engl* 2010; 14: 226.
32. Handy JM, Soni N. Physiological effects of hyperchloraemia and acidosis. *Br J Anaesth* 2008; 101: 141-50.
33. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 2012; 308: 1566-72.
34. McCluskey SA, Karkouti K, Wijeyesundera D, Minkovich L, Tait G, Beattie WS. Hyperchloremia after noncardiac surgery is independently associated with increased morbidity and mortality: a propensity-matched cohort study. *Anesth Analg* 2013; 117: 412-21.
35. Krajewski ML, Raghunathan K, Paluszkiwicz SM, Schermer CR, Shaw AD. Meta-analysis of high-versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation. *Br J Surg* 2015; 102: 24-36.
36. Potura E, Lindner G, Biesenbach P, Funk G-C, Reiterer C, Kabon B, et al. An acetate-buffered balanced crystalloid versus 0.9% saline in patients with end-stage renal disease undergoing cadaveric renal transplantation: a prospective randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2015; 120: 123-9.
37. O'Malley CMN, Frumento RJ, Hardy MA, Benvenisty AI, Brentjens TE, Mercer JS, et al. A randomized, double-blind comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% NaCl during renal transplantation. *Anesth Analg* 2005; 100: 1518-24.
38. Vivien B, Adnet F, Bounes V, Chéron G, Combes X, David J-S, et al. Sédation et analgésie en structure d'urgence. Réactualisation 2010 de la Conférence d'experts de la Sfar de 1999. In: *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*. Elsevier Masson; 2012. p. 391-404.
39. Simma B, Burger R, Falk M, Sacher P, Fanconi S. A prospective, randomized, and controlled study of fluid management in children with severe head injury: lactated Ringer's solution versus hypertonic saline. *Crit Care* 1998; 26: 1265-70.

40. Roquilly A, Loutrel O, Cinotti R, Rosenczweig E, Flet L, et al. Balanced versus chloride-rich solutions for fluid resuscitation in brain-injured patients: a randomised double-blind pilot study. *Crit Care Lond Engl* 2013; 17: R77.
41. Mertes PM, Laxenaire M-C, Alla F, Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology* 2003; 99: 536-45.
42. Karoutsos S, Nathan N, Lahrimi A, Grouille D, Feiss P, Cox DJ. Thrombelastogram reveals hypercoagulability after administration of gelatin solution. *Br J Anaesth* 1999; 82: 175-7.
43. Kozek-Langenecker SA, Jungheinrich C, Sauermann W, Van der Linden P. The effects of hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) on blood loss and use of blood products in major surgery: a pooled analysis of randomized clinical trials. *Anesth Analg* 2008; 107: 382-90.
44. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, Houston BL, McIntyre L, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013; 309: 678-88.
45. Gattas DJ, Dan A, Myburgh J, Billot L, Lo S, et al. Fluid resuscitation with 6 % hydroxyethyl starch (130/0.4 and 130/0.42) in acutely ill patients: systematic review of effects on mortality and treatment with renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2013; 39: 558-68.
46. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367: 124-34.
47. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367: 1901-11.
48. Bayer O, Schwarzkopf D, Doenst T, Cook D, Kabisch B, et al. Perioperative fluid therapy with tetrastarch and gelatin in cardiac surgery--a prospective sequential analysis. *Crit Care Med* 2013; 41: 2532-42.
49. Kashy BK, Podolyak A, Makarova N, Dalton JE, Sessler DI, et al. Effect of hydroxyethyl starch on postoperative kidney function in patients having noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2014; 121: 730-9.
50. Giral M, Bertola JP, Foucher Y, Villers D, Bironneau E, et al. Effect of brain-dead donor resuscitation on delayed graft function: results of a monocentric analysis. *Transplantation* 2007; 83: 1174-81.
51. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg* 2011; 112: 1392-402.
52. Lobo SM, de Oliveira NE. Clinical review: What are the best hemodynamic targets for noncardiac surgical patients? *Crit Care Lond Engl* 2013; 17: 210.
53. Cannesson M, Le Manach Y, Hofer CK, Goarin JP, Lehot J-J, Vallet B, et al. Assessing the diagnostic accuracy of pulse pressure variations for the prediction of fluid responsiveness: a « gray zone » approach. *Anesthesiology* 2011; 115: 231-41.
54. RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, et al. An observational study fluid balance and patient outcomes in the Randomized Evaluation of Normal vs. Augmented Level of Replacement Therapy trial. *Crit Care Med* 2012; 40: 1753-60.
55. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, et al. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2002; 359: 1812-8.

Tableau I : Caractéristiques générales des principaux solutés de remplissage utilisés en anesthésie-réanimation

	Plasma	Cristalloïdes isotoniques			Cristalloïdes hypertoniques		Colloïde naturel		Colloïdes de synthèse		HEA de bas poids moléculaire	
		NaCl 0.9 %	Ringer lactate (RL)	Isofundine®	SSH	Hyperhes®	Albumine 4%	Albumine 20%	à 3% : Plasmion®	à 4% : Gelofusine®	à 6% : Voluven®	à 6%: Restorvol®
Osmolarité (mOsmol/L)	280-296	308	253	304	2550	2464	290	310	295	274	308	309
Composition (mmol/L)	-	NaCl 0.9 %	NaCl 0.6 % + lactate	NaCl 0,8% + acétate	NaCl 7,5%	NaCl 7,2% + HEA	NaCl 0.9 %	NaCl 0.9 %	RL	NaCl 0.9 %	NaCl 0.9 %	NaCl 0.9 %
Na	140	154	130	140	1275	1232	-	-	150	154	154	154
Cl	100	154	108	127	1275	1232	-	-	100	120	154	154
K	4	0	4	4	0	0	-	-	5	0	0	0
Mg	1	0	0	1	0	0	-	-	1.5	0	0	0
Ca	2.5	0	1.4	2.5	0	0	-	-	0	0	0	0
Acétate/Lactate	0	0	0/28	24/0	0	0	-	-	0/30	0	0	0
Gluconate/Malate	0	0	0	0/5	0	0	-	-	0	0	0	0
Bicarbonates	24	0	0	0	0	0	-	-	0	0	0	0
SID (mmol/L)	38-40	0	26	27	0	0	-	-	40	27	0	0
Pouvoir d'expansion (1 = 100 % du volume perfusé reste en intra vasculaire)	-	0.22	0.19	0.2	2 à 4	2 à 3	0.7	3.5	0.8 à 1	0.8 à 1	1	1
Durée d'action (h)	0.5	0.5	0.5	0.5	1 à 2	6 à 8	1 à 3	1 à 3	3	3	6	6

SID : Strong Ion Difference ou différence en ions forts ; SSH : Sérum Salé Hypertonique