

## SOLUTÉS BALANCÉS

**Anatole Harrois**

Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital de Bicêtre, 78, Rue du Général Leclerc., 94275 Le Kremlin Bicêtre. E-mail : anatole.harrois@aphp.fr

### INTRODUCTION

Les solutés sont dits balancés lorsque leur composition est proche de celle du plasma humain (notamment la concentration en chlore qui est de 100 mmol/l dans le plasma) par opposition aux solutés non balancés (NaCl 0,9 % principalement dont la concentration en chlore est de 154 mmol/l). Bien que le concept de soluté balancé ait été développé de longue date par le Dr Hartmann (pédiatre dans les années 1930), leur intérêt en pratique clinique n'est réellement discuté par rapport aux solutés non balancés que depuis une quinzaine d'années. En effet, la notion répandue de l'innocuité du « sérum dit physiologique », le débat opposant les colloïdes et les cristalloïdes ainsi que l'acquisition récente des outils nécessaires à la compréhension des désordres acido-basiques (théorie de Stewart) [1] ont laissé peu de place à la discussion autour du caractère balancé des cristalloïdes avant cette période. Pourtant, les solutés balancés présentent des intérêts par rapport aux solutés non balancés, notamment le meilleur respect de l'équilibre acido-basique sanguin et une proportion d'ions chlorure plus faible que le NaCl 0,9 % qui serait à l'origine d'une meilleure tolérance rénale. Ces propriétés sont intéressantes au regard des volumes de remplissage vasculaire administrés au cours des pathologies de réanimation telles que le choc hémorragique ou le choc septique ou bien en péri-opératoire d'une chirurgie lourde (Tableau I).

Nous proposons de revoir les propriétés des solutés balancés ainsi que les différentes formulations disponibles en pratique clinique. Nous discuterons ensuite leur intérêt par rapport aux solutés non balancés dans la pratique clinique.

**Tableau I**

Volumes de soluté reçu au cours de la prise en charge de pathologies pourvoyeuses d'hypovolémie.

	<b>Pathologies</b>	<b>Patients, n</b>	<b>Durée, h</b>	<b>Volume de soluté reçu, ml</b>
Rivers et al., 2001 [2]	Choc septique	263	6	5000
Bechir et al., 2013 [3]	Brûlés	48	24	11500
Wuethrich et al., 2014 [4]	Cystectomie	166	24	6400
Young et al., 2014 [5]	Polytraumatisés	50	24	11000
Holcomb et al., 2015 [6]	Polytraumatisés	680	24	6200

## 1. PHYSIOLOGIE DES SOLUTÉS BALANCÉS

Les solutés cristalloïdes sont administrés par voie intraveineuse avec l'objectif de réaliser une expansion du volume intravasculaire le plus souvent (mis à part le cas de la déshydratation extra-cellulaire qui requiert une réhydratation à la fois du secteur vasculaire et du secteur interstitiel). Toutefois, 80 % du volume d'un soluté cristalloïde se retrouvera dans le secteur interstitiel et 20 % resteront dans les vaisseaux. La théorie de Starling stipulait que les mouvements des solutés administrés par voie intraveineuse du milieu intravasculaire vers le milieu interstitiel se font en fonction de la pression hydrostatique (pression physique du liquide sur la paroi vasculaire qui génère une véritable pression filtre à travers la paroi) et une contre-force exercée par la pression oncotique. Une 3<sup>ème</sup> composante a récemment été prise en compte dans la compréhension des phénomènes d'échange qui se déroulent entre le secteur intravasculaire et le secteur interstitiel : le glycocalyx. Cette interface peptidique entre le milieu sanguin et la paroi vasculaire crée un espace dénué de protides, perméable aux solutés mais pas aux protéines. Suite à une inflammation chirurgicale, un sepsis, une hypovolémie, l'altération du glycocalyx rend les vaisseaux perméables aux protéines, ce qui explique la faible différence constatée en besoins de remplissage vasculaire entre les colloïdes et les cristalloïdes (NaCl 0,9 % principalement) dans les études randomisées réalisées en réanimation [7]. Ainsi, les solutés cristalloïdes sont à l'heure actuelle les solutés utilisés en première intention au cours de la réanimation des patients. La gestion du volume administré repose sur la bonne indication du remplissage vasculaire devant la mise en évidence récente du caractère néfaste de la surcharge hydrosodée [8]. En effet, l'effet expansion volémique sera toujours associé à une inflation du secteur interstitiel potentiellement délétère pour les fonctions d'organe. Concernant la composition des solutés cristalloïdes, leur caractère plus ou moins balancé leur confère des propriétés différentes sur l'équilibre acido-basique qu'il est nécessaire de commenter.

## 2. SOLUTÉS BALANCÉS ET ÉQUILIBRE ACIDO-BASIQUE

Le sérum physiologique ou sérum salé isotonique (NaCl 0,9 %) est longtemps demeuré le soluté cristalloïde de référence pour le remplissage vasculaire. Toutefois sa formulation n'est pas si physiologique dans la mesure où son administration s'accompagne d'une modification de l'équilibre acide-base sanguin par l'apparition d'une acidose métabolique hyperchlorémique liée à l'excès de chlore qu'il contient par rapport au plasma [9]. Pour cette raison, des formulations plus proches de la constitution du plasma ont été proposées pour limiter les désordres hydroélectrolytiques induits lors d'un remplissage vasculaire important par le NaCl 0,9 %. Le dénominateur commun de ces formulations récentes est la diminution de la concentration en chlore par rapport au NaCl 0,9 %. Pour respecter l'électroneutralité de la solution, la diminution de la concentration en chlore doit s'accompagner de l'adjonction d'anions non chlorés qui modifient la différence en ions forts et par là même les propriétés acido-basiques du soluté.

Le modèle de Stewart propose une approche de l'équilibre acido-basique expliquant ce phénomène en prenant en compte 3 équations [1] :

- La loi de l'électroneutralité (la somme des ions chargés négativement est égale à la somme des ions chargés positivement à tout moment).
- La loi de conservation de masse qui stipule qu'une entité introduite dans la solution est constante à moins qu'elle ne soit ajoutée, soustraite, transformée ou générée.
- La loi d'action de masse qui stipule que l'équilibre de dissociation de toute entité est atteint à tout moment.

A partir de ces trois lois, Stewart a proposé trois variables indépendantes qui régissent le pH : la différence en ions forts (SID) qui sont les ions entièrement dissociés ( $SID = Na^+ + K^+ + Ca^{2+} + Mg^{2+} - Cl^- - Lactates - sulfates$ ), la  $PaCO_2$  ( $HCO_3^-$  est alors une variable déterminée par le SID, la  $PaCO_2$  et la variable suivante  $Atot$ ) et  $Atot$  (la concentration en acides faibles : albuminates, phosphates). Si on considère que l'administration d'un soluté se fait à  $PaCO_2$  constante, alors les deux déterminants du pH deviennent le SID et le  $Atot$ . Le SID du NaCl 0,9 % est à 0 alors que celui du plasma est à 40 mmol/l. Toute diminution du SID par rapport au SID du plasma entraîne une acidose alors qu'une augmentation au-dessus du SID du plasma entraîne une alcalose. Ainsi l'administration de NaCl 0,9 % ( $SID = 0$ ) va baisser le SID du plasma et entraîner une acidose. Toutefois, ce phénomène sera compensé par la baisse de la concentration des acides faibles ( $Atot$ ) induite par la dilution liée au remplissage vasculaire. En effet, dans la théorie de Stewart la baisse de  $Atot$  entraîne une alcalose métabolique (l'augmentation de  $Atot$  entraîne une acidose métabolique). Toutefois, la résultante de ces deux phénomènes est une acidose suite à l'administration de NaCl 0,9 % puisque la part d'alcalose induite par la baisse de  $Atot$  est inférieure à l'intensité de l'acidose induite par la diminution du SID. Ainsi, si on raisonne uniquement sur le SID, l'administration d'un soluté dont le SID est de 40 mmol/l ne devrait pas modifier le pH sanguin. Cependant, l'effet dilution de  $Atot$  susmentionné entraîne toujours un petit effet alcalinisant. Pour cette raison, le SID idéal d'un soluté qui n'entraînerait aucune modification du pH sanguin (annulation de la somme de l'effet sur le SID et  $Atot$ ) est de 24 mmol/l [10].

### 3. EFFET DES APPORTS CHLORÉS

L'acidose hyperchlorémique induite par le NaCl 0,9 % n'est habituellement pas en mesure de produire une acidose profonde avec un pH qui descend rarement en dessous de 7,30 [11]. Toutefois, on relève des effets notables de l'administration de NaCl 0,9 % par rapport aux solutés balancés avec une baisse de 40 % du débit sanguin cortical rénal suite à l'administration de 2000 ml de NaCl 0,9 % par rapport à l'administration de la même quantité de Plasmalyte (soluté balancé) chez des volontaires sains [12]. Pourtant, l'acidose induite par le NaCl 0,9 % était modeste ( $\text{HCO}_3^- = 30 \text{ mmol/l}$  après Plasmalyte vs  $27 \text{ mmol/l}$  après NaCl 0,9 %). L'effet mesuré sur la perfusion rénale contraste avec la faible acidose induite par le NaCl 0,9 %, ce qui suggère que l'acidose induite par le NaCl 0,9 % n'explique pas complètement l'hypoperfusion rénale observée. Les auteurs rattachent cet effet à l'excès de charge chlorée induite par l'apport de NaCl 0,9 % dont la chlorémie ( $109$  vs  $104 \text{ mmol/l}$ ) ne reflète que partiellement l'intensité. Le chlore est filtré au niveau du glomérule et chemine au niveau tubulaire jusqu'au tubule contourné distal (au niveau de la macula densa) où sa concentration élevée provoque une vasoconstriction de l'artériole afférente qui expliquerait la diminution de la perfusion rénale induite par l'administration de NaCl 0,9 %. Des travaux conduits chez le rat ont rapporté que l'administration intraveineuse d'une charge chlorée, indépendamment du SID, pouvait mener à une baisse du débit sanguin rénal [13].

### 4. QUEL ANION POUR REMPLACER LE CHLORE ?

En partant du NaCl 0,9 %, un soluté est balancé en remplaçant une partie du chlore par un autre anion.  $\text{HCO}_3^-$  serait la meilleure option. Toutefois, sa stabilité en solution nécessite de fortes concentrations de  $\text{CO}_2$  dont la mise en condition impose un contenant en verre qui ne facilite pas la conception, le stockage et l'utilisation, en particulier lorsque le produit peut être donné en grande quantité lorsque l'instabilité hémodynamique l'impose. Pour cette raison, plusieurs anions organiques ont été proposés à la place du bicarbonate pour remplacer le chlore. Ces anions doivent idéalement être rapidement métabolisés et exempts de toxicité. Le lactate est couramment utilisé et ne s'accumule pas en l'absence de dysfonction hépatocellulaire. Le lactate est transformé en pyruvate puis suit la voie de la néoglucogénèse. L'acétate est une alternative dont la métabolisation est plus rapide que le lactate avec un métabolisme principalement musculaire. Une augmentation notable de la concentration circulante d'acétate a été rapportée lors de l'utilisation de solutés balancés contenant de l'acétate (Plasmalyte) au cours de l'amorçage de la circulation extracorporelle en chirurgie cardiaque sans retentissement notable [14]. Si, au cours de la dialyse, l'utilisation d'acétate dans les bains de dialyse a été associée à des modifications hémodynamiques (hypotension, baisse de la contractilité myocardique) [15], aucun désordre hémodynamique n'a été décrit avec l'utilisation de solutés balancés contenant de l'acétate en tant que solutés de remplissage vasculaire. En effet, un remplissage peropératoire par  $50 \text{ ml/kg}$  de soluté balancé contenant de l'acétate ( $\text{SID} = 36,8 \text{ mmol/l}$ ) en chirurgie gynécologique n'a pas montré de différence en besoins de vasoconstricteurs par rapport au Ringer lactate [16]. De plus, une étude conduite chez 50 patients polytraumatisés recevant  $10000 \text{ ml}$  de remplissage vasculaire au cours des 24 premières heures (Plasmalyte (acétate =  $27 \text{ mmol/l}$ ) vs NaCl 0,9 %) n'a pas montré de différence de sévérité hémodynamique. Le gluconate et le malate sont également utilisés comme

anion pour remplacer le chlore. Aucune étude comparative n'a été réalisée pour déterminer l'anion idéal. Des travaux expérimentaux réalisés dans des modèles animaux de choc hémorragique [17] ou de choc septique [18] rapportent des résultats contradictoires au sujet de l'anion (lactate, acétate, malate) le plus adéquat pour remplacer le chlore et ne permettent pas de réaliser un choix.

## 5. LES ADDITIFS CATIONIQUES

La majorité des fabricants proposent des poches de solutés balancés qui contiennent du potassium, du calcium et du magnésium. Outre la vocation d'être proche des concentrations cationiques du plasma, la volonté est d'éviter les déficits en cations en rapport avec un remplissage vasculaire important.

### 5.1. LE POTASSIUM

La présence de potassium dans les solutés balancés a souvent mené à leur contre-indication en cas de kaliémie élevée chez le patient ou en cas de fonction rénale insuffisante pour excréter le potassium (insuffisance rénale chronique). Pour ces raisons, le NaCl 0,9 % s'est imposé comme soluté de référence chez les patients insuffisants rénaux chroniques (chirurgie pour transplantation rénale) plutôt que les solutés balancés (dont le Ringer lactate) qui contiennent entre 4 et 5,5 mmol/l de potassium. Pourtant, l'administration de soluté balancé (Plasmalyte ou Ringer Lactate) n'augmentait pas la concentration de potassium par rapport au NaCl 0,9 % [19, 20]. Une étude a même rapporté une incidence de 19 % de kaliémie > 6 mmol/l dans le groupe NaCl 0,9 % contre aucune dans le groupe Ringer Lactate pour la même quantité de soluté administrée en peropératoire de transplantation rénale [20]. L'administration de solutés balancés contenant du potassium peut donc tout à fait être considérée en cas d'insuffisance rénale avec une hyperkaliémie.

### 5.2. MAGNÉSIUM

La quantité de magnésium apportée par les solutés balancés varie entre 0 et 1,5 mmol/l (équivalent de 0,3 g de chlorure de magnésium par litre de soluté à 1,5 mmol/l) (Tableau II). Cet apport est modeste et n'est pas à même d'augmenter de façon menaçante la magnésémie y compris à la suite d'un remplissage vasculaire de 10 litres sur 24 heures (équivalent de 3 g de chlorure de magnésium). En effet, la magnésémie normale est de  $0,9 \pm 1$  mmol/l alors que les premiers symptômes d'hypermagnésémie à type de faiblesse musculaire n'apparaissent qu'au-dessus de 2 mmol/l. A titre de comparaison, l'administration de chlorure de magnésium dans la prééclampsie sévère est de 4 g en bolus suivi d'une administration d'1 g par heure pendant 24 heures (soit 28 g sur 24 heures) [21].

On décrit de façon peu fréquente des interactions entre l'apport de magnésium et les agents entraînant un bloc neuromusculaire avec un risque de prolongement du bloc. Cependant, il est recommandé de monitorer le bloc neuromusculaire en cas d'administration d'un agent curarisant. Ainsi, ce monitoring, systématiquement réalisé informe le praticien en cas de récupération différée d'un bloc neuromusculaire induit par curare.

Le risque théorique de trouble de la conduction auriculo-ventriculaire (bloc cardiaque évoqué dans le résumé des caractéristiques du produit des solutés balancés contenant du magnésium) en cas d'hypermagnésémie a été soulevé. Toutefois, aucun trouble cardiaque grave n'a été décrit avec les solutés balancés. Les cas décrits d'arrêt cardiaque après apport de magnésium concernent des

apports massifs (non liés à des solutés balancés) supérieurs à plusieurs dizaines de grammes chez des patients avec une dysfonction rénale sans surveillance biologique [22, 23] ;

### 5.3. OSMOLALITÉ

Il existe un large panel d'osmolalités parmi les solutés balancés (Tableau II). Certains d'entre eux, dont le Ringer Lactate sont hypotoniques et peuvent entraîner une diminution de l'osmolalité plasmatique suite à leur administration avec un risque d'œdème intracellulaire. Cette donnée est à prendre en compte selon qu'on s'adresse à des patients dont la pathologie tolère une variation d'osmolalité ou non. Les patients traumatisés crâniens nécessitent ainsi l'administration de solutés dont l'osmolalité est comparable à celle du plasma afin d'éviter le risque d'augmentation de la pression intracrânienne. La majorité des solutés balancés sont hypotoniques par rapport au NaCl 0,9 % (308 mmol/l), ce qui explique que l'osmolalité mesurée soit toujours un peu inférieure (différence de 5 à 8 mmol/l) dans le groupe soluté balancé par rapport au groupe NaCl 0,9 % dans les études [5, 24]. Toutefois, l'osmolalité du NaCl 0,9 % est supérieure à l'osmolalité plasmatique (le NaCl 0,9 % est légèrement hypertonique) ce qui explique que l'administration de solutés balancés isotoniques au plasma puisse entraîner une diminution de l'osmolalité plasmatique en comparaison avec l'administration de NaCl 0,9 %.

### 5.4. CALCIUM

La majorité des solutés balancés contiennent du calcium avec une concentration qui varie entre 0 et 2,7 mmol/l. Le rationnel évoqué de l'apport de calcium est d'éviter l'hypocalcémie suite à l'apport de grands volumes de soluté. La présence de calcium est fréquemment évoquée comme étant incompatible avec la transfusion avec un risque d'agrégation au contact des produits sanguins. C'est l'argument régulièrement avancé par les fabricants de solutés balancés sans calcium. Toutefois, les produits sanguins labiles sont désormais dénués de citrate (chélateur du calcium) qui était "l'anticoagulant" autrefois utilisé pour la conservation des produits sanguins labiles. De plus, on ne rapporte pas d'incompatibilité entre le Ringer Lactate et les produits sanguins labiles alors que ce dernier contient une concentration importante de calcium (2,7 mmol/l).

## 6. QUELLE ÉVIDENCE CLINIQUE POUR LES SOLUTÉS BALANCÉS

### 6.1. RÉANIMATION

L'intérêt des solutés balancés en réanimation en comparaison au NaCl 0,9 % est croissant depuis 5 ans. Yunos et al. ont comparé dans une étude avant/après une période de 6 mois au cours de laquelle les patients recevaient des solutés non balancés (NaCl 0,9 %, colloïdes non balancés) à une période de 6 mois au cours de laquelle les patients recevaient des solutés balancés [25]. L'incidence de l'insuffisance rénale aiguë était plus faible (8,4 %) dans le groupe qui recevait des solutés balancés par rapport au groupe qui recevait des solutés non balancés (14 %). Plusieurs études rétrospectives réalisées sur d'importantes cohortes ont rapporté une diminution de la mortalité dans le groupe de patients qui recevait des solutés balancés (pauvres en chlore) en comparaison aux patients qui recevaient des solutés non balancés (riches en chlore) chez des patients septiques [26, 27] ou avec un syndrome de réponse inflammatoire systémique [28]. Dans cette dernière étude rétrospective incluant 110 000 patients, Shaw et al. soulignaient qu'un apport

de chlore moyen de 105-115 mmol/l parmi les solutés administrés était optimal avec une augmentation croissante de la mortalité au-delà de ce seuil. En incluant les études rétrospectives conduites sur de grandes populations de réanimation dans sa méta-analyse, Krajewski et al. relèvent une diminution de l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë chez les patients recevant des solutés pauvres en chlore par rapport aux patients qui reçoivent des solutés riches en chlore (Risk ratio = 1,64 (1,27-2,13)) [29]. Toutefois, le poids de l'étude avant/après de Younos compte pour une part très importante du résultat. Dans une seconde méta-analyse conduite à partir d'études randomisées, il était constaté une diminution de la mortalité au cours du sepsis en faveur de l'utilisation des solutés cristalloïdes balancés en comparaison avec les solutés cristalloïdes non balancés [27]. Cependant, dans cette méta-analyse, Rochwerg et al. ne rapportent aucune étude parmi les 14 incluses qui compare directement les solutés balancés aux solutés non balancés. Leur résultat, basé sur une méthodologie de méta-analyse « non classique » est donc indirect. Plus récemment, le même auteur ne retrouve pas de différence entre les solutés balancés et les solutés non balancés dans l'incidence de recours à la dialyse au cours du sepsis (9 des dix études de cette méta-analyse étaient déjà incluses dans la méta-analyse qui retrouvait une diminution de la mortalité) [30]. Encore une fois, aucune des 10 études incluses ne compare directement les solutés balancés aux solutés non balancés. De façon générale, les résultats rapportés par les études rétrospectives à partir de grandes populations sont favorables aux solutés balancés vs NaCl 0,9 % en termes de survie et de diminution d'insuffisance rénale aiguë. Ces résultats sont bien moins francs dans les méta-analyses qui n'incluent que les études randomisées du fait de la quasi-absence d'études comparant les solutés balancés aux solutés non balancés.

Deux études randomisées de grande ampleur ont été réalisées à ce jour. Dans une étude ayant inclus 804 patients en sepsis sévère, Perner et al. ont randomisé les patients en deux groupes : remplissage vasculaire par Ringer acetate ou hydroxyéthylamidon 130/0,42 et ont rapporté une diminution de mortalité à 90 jours dans le groupe Ringer acétate (43 %) par rapport au groupe hydroxyéthylamidon (51 %) ainsi qu'une diminution de la proportion de patients nécessitant la dialyse dans le groupe Ringer acétate vs hydroxyéthylamidon (16 % vs 22 % respectivement,  $p = 0,04$ ) [31]. Cette étude ne permet pas de répondre parfaitement au débat qui existe entre solutés balancés et non balancés. En effet, même si le Ringer acétate est un soluté balancé et que l'hydroxyéthylamidon est dilué dans du NaCl 0,9 % (non balancé), une partie du bénéfice observé peut être lié à la toxicité de l'hydroxyéthylamidon lui-même qui a déjà été rapportée [32]. La conclusion de cette étude indique plutôt qu'au cours du sepsis, un soluté balancé fait mieux qu'un soluté colloïde non balancé.

Plus récemment, Young et al. ont inclus 2272 patients de réanimation qui avaient une indication au remplissage vasculaire à leur arrivée dans 4 réanimations néo-zélandaises dans une étude randomisée en double aveugle : remplissage vasculaire par Plasmalyte (soluté balancé) ou NaCl 0,9 % (non balancé). L'étude ne rapporte pas de différence de mortalité ni de différence d'incidence d'insuffisance rénale aiguë (9,6 % dans le groupe Plasmalyte vs 9,2 % dans le groupe NaCl 0,9 %) [33]. Toutefois, les patients présentaient des scores de gravité peu élevés (APACHE II moyen de 14) avec une incidence faible d'insuffisance rénale aiguë (9 %) et ne recevaient en moyenne que 2 l de soluté au cours de leur séjour en réanimation ce qui est trop peu pour espérer montrer une différence en termes de défaillance

d'organe (insuffisance rénale) entre les deux solutés. De plus, dans les 24 heures avant la randomisation, les patients des deux groupes ont majoritairement reçu des solutés cristalloïdes balancés (médiane 1 200 ml) ce qui diminue encore l'effet néfaste attendu du NaCl 0,9 % sur la fonction rénale dans le groupe randomisé pour recevoir du NaCl 0,9 %. John Kellum souligne dans l'édito écrit à propos de l'étude que la sélection de patients à haut risque d'insuffisance rénale aiguë est nécessaire afin d'évaluer correctement l'effet pharmacologique rénal des solutés balancés [34]. En effet, « apporter peu de soluté à des patients qui ne sont pas à risque d'insuffisance rénale aiguë » ne peut mettre en évidence l'effet des solutés balancés. Des études randomisées ciblant les patients à risque d'insuffisance rénale aiguë et nécessitant des volumes de remplissage vasculaire plus conséquents sont nécessaires.

## 6.2. PÉRI-OPÉRATOIRE

Les arguments physiologiques pour utiliser les solutés balancés sont nombreux : le meilleur respect de l'équilibre acido-basique, une composition électrolytique plus proche de celle du plasma, un meilleur respect de la perfusion rénale. Une étude réalisée en 2013 et publiée en 2015 au Royaume-Uni dans 5 hôpitaux rapporte que les solutés balancés sont les solutés les plus utilisés en péri-opératoire puisqu'ils comptent pour 85 % des solutés administrés en peropératoires et pour 50 % des solutés utilisés en postopératoire, très largement devant le NaCl 0,9 % (5 % et 10 % respectivement) [35]. Dans cette enquête de pratique, le soluté balancé le plus utilisé est le Ringer Lactate. Ainsi, les solutés balancés sont devenus les solutés de première intention en péri-opératoire. Plusieurs éléments expliquent cet engouement.

Dans une population de 23 000 patients opérés de chirurgie non cardiaque, l'hyperchlorémie  $> 110$  mmol/l a été associée à un risque accru d'insuffisance rénale aiguë et à une surmortalité [36]. En comparant une période de préoptimisation au cours de laquelle les patients opérés d'une chirurgie pour pontage aorto-coronaire recevaient du NaCl 0,9 % et des solutés colloïdes ( $n = 554$  patients) à une période optimisée où ils recevaient des solutés balancés (cristalloïdes et colloïdes balancés,  $n = 229$  patients), Kim et al. ont rapporté une diminution de l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë de 38 à 14 % ( $p < 0,001$ ) [37].

L'étude la plus convaincante en péri-opératoire (chirurgie abdominale lourde) a comparé 926 patients qui n'ont reçu que des solutés cristalloïdes balancés par rapport à une population appariée n'ayant reçu que du NaCl 0,9 % le jour de la chirurgie. La mortalité était de 5,6 % dans le groupe balancé contre 2,9 % dans le groupe NaCl 0,9 % [38]. On notait également une diminution des insuffisances rénales aiguës sévères nécessitant la dialyse.

## 6.3. CHOIX DU SOLUTÉ BALANCÉ

Bien qu'aucune étude prospective n'ait parfaitement démontré le bénéfice des solutés balancés par rapport aux solutés non balancés (NaCl 0,9 %) en termes de mortalité ou de diminution de défaillance d'organe, les nombreuses études rétrospectives font désormais considérer l'administration exclusive de solutés non balancés comme potentiellement délétères. Les recommandations SFAR-SRLF sur l'insuffisance rénale aiguë en réanimation et en péri-opératoire [39] recommandent d'utiliser les cristalloïdes balancés en cas de remplissage vasculaire important. Les solutés balancés ne sont pas équivalents selon qu'on accorde de l'importance à



la toxicité potentielle de l'hyperchlorémie ou bien à la nécessité de maintenir un pH constant et éviter l'acidose induite par les solutés non balancés (NaCl 0,9 %). En effet, les solutés balancés qui ont une concentration chlorée proche de celle du plasma ont un SID élevé (50 mmol/l pour le Plasmalyte) et peuvent induire une alcalose lorsqu'ils sont administrés en grande quantité. Les solutés qui ont un SID optimal (24-29 mmol/l) pour l'équilibre acido-basique ont une concentration en chlore supérieure à celle du plasma et pourraient induire une hypoperfusion rénale. Ainsi, lorsqu'on part d'un pH normal, le soluté optimal est celui qui ne modifie pas le pH : le Ringer Lactate est alors un soluté adapté pour le remplissage vasculaire. Toutefois, son hypotonicité (273 mmol/l) doit contre-indiquer son utilisation chez les patients pour qui une baisse de l'osmolalité plasmatique n'est pas souhaitable (les patients traumatisés crâniens). Des solutés balancés de tonicité plus élevée doivent être préférés [24]. Chez les patients dont le pH est basique dans un contexte d'alcalose hypochlorémique (vomissements, aspiration digestive importante), l'administration de soluté non balancé de type NaCl 0,9 % paraît adaptée jusqu'à la correction de l'alcalose. Chez les patients qui présentent une acidose métabolique (sepsis, hémorragie), l'administration d'un soluté balancé dont le SID est élevé permet de corriger plus rapidement l'acidose. Le risque d'alcalose métabolique peut théoriquement survenir en cas d'excès de correction. Toutefois, ce risque est faible puisqu'on rapporte un pH normal à  $7,41 \pm 0,06$  (bicarbonates =  $26 \pm 3$  mmol/l) dans le groupe Plasmalyte par rapport à  $7,37 \pm 0,07$  (bicarbonates =  $22 \pm 4$  mmol/l) dans le groupe NaCl 0,9 % après 10000 ml de remplissage vasculaire sur 24 heures chez 50 patients traumatisés graves randomisés (25 dans chaque groupe) pour recevoir une réanimation par NaCl 0,9 % seul ou par Plasmalyte seul [5].

**Tableau II**

Composition des principaux solutés balancés disponibles en comparaison avec le plasma et le NaCl 0,9 %. Les valeurs sont données en mmol/l.

	Plasma	NaCl 0,9 %	Ringer Lactate	Plas-malyte	Stéro-fundine	ELOMEL Isoton
Na	140	154	130	140	145	140
Cl	100	154	109	98	127	98
K	5	0	4	5	4	5
Mg	1	0	0	1,5	1	1,5
Ca	2,2	0	2,7	0	2,5	2,5
Acétate/Lactate	0	0	0/28	27/0	24/0	45/0
Gluconate/Malate	0	0	0	23/0	0/5	0
Bicarbonates	24	0	0	0	0	0
SID	40	0	26	50	20	42
Osmolalité	280-296	308	273	295	309	302

## CONCLUSION

La formulation des solutés cristalloïdes balancés leur confère un meilleur respect du milieu intérieur que les solutés cristalloïdes non balancés en évitant notamment l'acidose hyperchlorémique. Leur utilisation est donc préconisée, en particulier dans les situations nécessitant un remplissage vasculaire important. La connaissance de leur composition et de leurs propriétés doit toutefois guider le praticien dans le choix du soluté à administrer selon la situation clinique en prenant en compte notamment le SID et l'osmolalité du soluté et l'équilibre acido-basique du patient au moment de l'administration du soluté. Leurs effets bénéfiques sur la fonction rénale et sur la mortalité en réanimation et en péri-opératoire nécessitent d'être confirmés dans des études randomisées.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Kishen R, Honore PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O, De Waele E, De Regt J, Van Gorp V, Boer W, Spapen H: Facing acid-base disorders in the third millennium - the Stewart approach revisited. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014, 7:209-217.
- [2] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New England Journal Of Medicine* 2001, 345:1368-1377.
- [3] Béchir M, Puhan MA, Fasshauer M, Schuepbach RA, Stocker R, Neff TA: Early fluid resuscitation with hydroxyethylstarch 130/0.4(6%) in severe burn injury: a randomized, controlled, double-blind clinical trial. *Critical Care* 2013, 17:R299.
- [4] Wuethrich PY, Burkhard FC, Thalmann GN, Stueber F, Studer UE: Restrictive deferred hydration combined with preemptive norepinephrine infusion during radical cystectomy reduces postoperative complications and hospitalization time. *Anesthesiology* 2014, 120:365-377.
- [5] Young JB, Utter GH, Schermer CR, Galante JM, Phan HH, Yang Y, Anderson BA, Scherer LA: Saline versus Plasma-Lyte A in initial resuscitation of trauma patients. *Annals of surgery* 2014, 259:255-262.
- [6] Holcomb JB, Tilley CB, Baraniuk S, Fax EE, Wade CE, Podbielski JM: Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma. The PROPPR randomized clinical trial. *Journal of the american medical association* 2015, 313:471-482.
- [7] Orbegozo Cortes D, Gamarano Barros T, Nijimi H, Vincent JL: Crystalloids versus colloids: exploring differences in fluid requirements by systematic review and meta-regression. *Anesth Analg* 2015, 120(2):389-402.
- [8] Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL: A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 2008, 12(3):R74.
- [9] 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(5):999-1003.
- [10] Morgan TJ, Power G, Venkatesh B, Jones MA: Acid-base effects of a bicarbonate-balanced priming fluid during cardiopulmonary bypass: comparison with Plasma-Lyte 148. A randomised single-blinded study. *Anaesth Intensive Care* 2008, 36(6):822-829.
- [11] Morgan TJ: The ideal crystalloid - what is 'balanced'? *Curr Opin Crit Care* 2013, 19(4):299-307.
- [12] 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(R) 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg* 2014, 256(1):18-24.
- [13] Wilcox CS: Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest* 1983, 71(3):726-735.
- [14] Davies PG, Venkatesh B, Morgan TJ, Presneill JJ, Kruger PS, Thomas BJ, Roberts MS, Mundy J: Plasma acetate, gluconate and interleukin-6 profiles during and after cardiopulmonary bypass: a comparison of Plasma-Lyte 148 with a bicarbonate-balanced solution. *Crit Care* 2011, 15(1):R21.

- [15] Selby NM, Fluck RJ, Taal MW, McIntyre CW: Effects of acetate-free double-chamber hemodiafiltration and standard dialysis on systemic hemodynamics and troponin T levels. *ASAIO J* 2006, 52:62-69.
- [16] Hofmann-Kiefer KF, Chappell D, Kammerer T, Jacob M, Papistella M, Conzen P, Rehm M: Influence of an acetate- and a lactate-based balanced infusion solution on acid base physiology and hemodynamics: an observational pilot study. *European Journal Of Medical Research* 2012, 17:21.
- [17] Keitel J, Hussmann B, Lendemann S, de Groot H, Rohrig R: Comparison of Malated Ringer's with Two Other Balanced Crystalloid Solutions in Resuscitation of Both Severe and Moderate Hemorrhagic Shock in Rats. *Biomed Res Int* 2015, 2015:151503.
- [18] Voigtsberger S, Urner M, Hasler M, Roth Z'Graggen B, Booy C, Spahn DR, Beck-Schimmer B: Modulation of early inflammatory response by different balanced and non-balanced colloids and crystalloids in a rodent model of endotoxemia. *PLoS One* 2013, 9(4):e93863.
- [19] Potura E, Lindner G, Biesenbach P, Funk GC, Reiterer C, Kabon B, Schwarz C, Druml W, Fleischmann E: 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(1):123-129.
- [20] O'Malley CM, Frumento RJ, Hardy MA, Benvenisty AI, Brentjens TE, Mercer JS, Bennett-Guerrero E: A randomized, double-blind comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% NaCl during renal transplantation. *Anesth Analg* 2005, 100(5):1518-1524, table of contents.
- [21] Pottecher T: Prise en charge multidisciplinaire des formes graves de prééclampsie. *Annales françaises d'anesthésie-réanimation* 2009, 28:275-281.
- [22] Tatsumi H, Masuda Y, Imaizumi H, Kuroda H, Yoshida S, Kyan R, Goto K, Asai Y: A case of cardiopulmonary arrest caused by laxatives-induced hypermagnesemia in a patient with anorexia nervosa and chronic renal failure. *J Anesth* 2011, 25(6):935-938.
- [23] Uchiyama C, Kato T, Tomida K, Suzuki R, Nakata K, Hamanaka M, Kanemura T, Izumi M, Tamura S: Fatal hypermagnesemia induced by preoperative colon preparation in an elderly woman: report of a case. *Clin J Gastroenterol* 2013, 6(2):105-110.
- [24] Roquilly A, Loutrel O, Cinotti R, Rosenczweig E, Flet L, Mahe PJ, Dumont R, Marie Chupin A, Peneau C, Lejus C et al.: Balanced versus chloride-rich solutions for fluid resuscitation in brain-injured patients: a randomised double-blind pilot study. *Crit Care* 2013, 17(2):R77.
- [25] 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(15):1566-1572.
- [26] Raghunathan K, Shaw A, Nathanson B, Sturmer T, Brookhart A, Stefan MS, Setoguchi S, Beadles C, Lindenauer PK: Association between the choice of IV crystalloid and in-hospital mortality among critically ill adults with sepsis\*. *Crit Care Med* 2014, 42(7):1585-1591.
- [27] Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, Heels-Ansdell D, Thabane L, Fox-Robichaud A, Mbuagbaw L, Szczeklik W, Alshamsi F, Altayyar S et al.: Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014, 161(5):347-355.
- [28] Shaw AD, Schermer CR, Lobo DN, Munson SH, Khangulov V, Hayashida DK, Kellum JA: Impact of intravenous fluid composition on outcomes in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care* 2015, 19:334.
- [29] 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* 2014, 102(1):24-36.
- [30] Rochwerg B, Alhazzani W, Gibson A, Ribic CM, Sindi A, Heels-Ansdell D, Thabane L, Fox-Robichaud A, Mbuagbaw L, Szczeklik W et al.: Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Med* 2015, 41(9):1561-1571.
- [31] Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Aneman A, Madsen KR, Moller MH, Elkjaer JM, Poulsen LM et al.: Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012, 367(2):124-134.
- [32] Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, Houston BL, McIntyre L, Marshall JC, Fergusson DA: 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(7):678-688.

- [33] Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, McGuinness S, Mehrtens J, Myburgh J, Psirides A et al. : 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* 2015, 314(16):1701-1710.
- [34] Kellum JA, Shaw AD : Assessing Toxicity of Intravenous Crystalloids in Critically Ill Patients. *JAMA* 2015, 314(16):1695-1697.
- [35] Harris B, Schopflin C, Khaghani C, Edwards M : Perioperative intravenous fluid prescribing : a multi-centre audit. *Perioper Med (Lond)* 2015, 4:15.
- [36] McCluskey SA, Karkouti K, Wijeysondera 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(2):412-421.
- [37] Kim JY, Joung KW, Kim KM, Kim MJ, Kim JB, Jung SH, Lee EH, Choi IC : Relationship between a perioperative intravenous fluid administration strategy and acute kidney injury following off-pump coronary artery bypass surgery : an observational study. *Crit Care* 2015, 19:350.
- [38] Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL, Scherer LA, Duan M, Schermer CR, Kellum JA : Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery : 0.9% saline compared to Plasma-Lyte. *Ann Surg* 2012, 255(5):821-829.
- [39] Ichai C, Vinsonneau C, Souweine B, Armando F, Canet E, Clec'h C, Constantin J et al. : Acute kidney injury in the perioperative period and in icu. *Recommandations formalisées d'experts SFAR-SRLF* 2014.