



# ETHYL PYRUVATE ET NOUVEAUX CRISTALLOIDES

**Cécilia Tomescu, Jean-Christophe Orban, Carole Ichai**

Service de Réanimation Médioco-chirurgicale. Hôpital Saint-Roch,  
5 rue Pierre Dévoluy. 06006 NICE Cedex 1. E.mail : ichai@unice.fr

## INTRODUCTION

L'association d'éthanol au pyruvate confère une stabilité de ce dernier en solution et rend donc son administration en perfusion possible. Les données concernant les effets de l'éthyl pyruvate restent controversées. Les études bénéfiques ne sont qu'expérimentales, réalisées essentiellement sur des modèles de rongeurs avec des effets bénéfiques biologiques anti-inflammatoires et antioxydants. Néanmoins les études les plus récentes réalisées sur des mammifères ne montrent aucun bénéfice clinique de l'administration d'éthyl pyruvate.

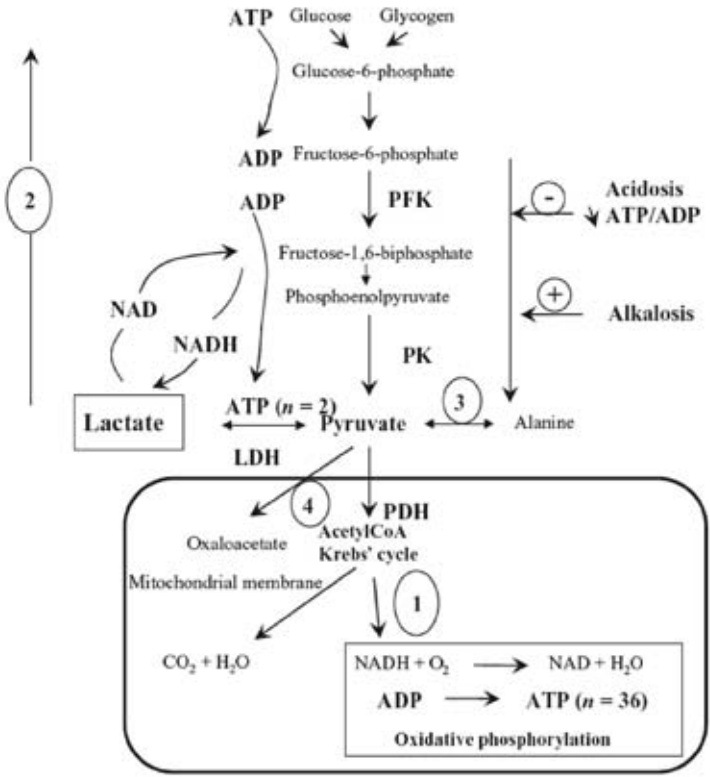
Contrairement aux solutés riches en chlore (non balancés), les cristalloides balancés préviennent la survenue d'acidose hyperchlorémique iatrogène. Quelques données expérimentales et cliniques semblent attribuer des effets délétères à ce trouble. Cependant, l'impact clinique réel de l'acidose hyperchlorémique reste à évaluer.

## 1. ETHYL PYRUVATE

### 1.1. BASES FONDAMENTALES BIOCHIMIQUES

Le pyruvate ou 2-oxopropionate joue un rôle central dans le métabolisme intermédiaire. Il est le métabolite final de la glycolyse, mais aussi le substrat de départ du cycle de Krebs permettant la production aérobie d'ATP (oxydation phosphorylante) [1]. A côté de cette voie métabolique principale, le pyruvate peut rejoindre d'autres voies : transformation cytosolique en glucose par la néoglucogénèse, réduction cytosolique en lactate grâce à la lactate déshydrogénase (LDH), transamination cytosolique en alanine et décarboxylation mitochondriale en oxaloacétate (figure 1). L'acide pyruvique est un ester aliphatique à 3 carbones (acide 3-carbon-alpha-céto-monocarboxylique) (figure 2). Mis en solution, le pyruvate est extrêmement instable car il est immédiatement clivé par une estérase. L'éthyl pyruvate (EP) est un ester aliphatique de pyruvate et d'éthanol (figure 2). Mis en solution il s'avère stable. Son métabolisme met en jeu 2 voies : celle classique du pyruvate, mais aussi celle de l'éthanol qui en présence d'alcool déshydrogénase aboutit à la formation d'aldéhyde + NADH + H<sup>+</sup> [2] (figure 3).

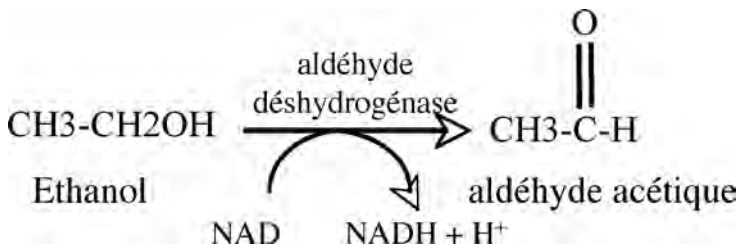
Or le NADH est un des équivalents réduits qui joue un rôle fondamental dans le potentiel redox cellulaire, et donc peut influencer le niveau énergétique cellulaire. Ainsi d'un point de vue biochimique, il est difficile de considérer le pyruvate et l'EP comme équivalents.



**Figure 1** : les différentes voies métaboliques du pyruvate. 1 = oxydation mitochondriale ; 2 = néoglucogénèse ; 3 = transamination cytosolique ; 4 = carboxylation intra-mitochondriale ; PFK = phosphofructokinase ; PK = pyruvate kinase ; PDH = pyruvate déshydrogénase.



**Figure 2** : structure biochimique du pyruvate et de l'éthyl pyruvate.



**Figure 3** : métabolisation de l'éthanol.

## 1.2. ETHYL PYRUVATE : QUEL BÉNÉFICE?

L'administration de pyruvate est sous-tendue par plusieurs effets potentiellement bénéfiques et observés expérimentalement *in vitro*. L'effet substrat énergétique permettrait à la fois une production d'ATP et le maintien de la glycolyse en régénérant du NAD<sup>+</sup>. Le pyruvate posséderait également des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires [3]. Ces constatations ont conduit au développement d'une solution balancée de Ringer dans laquelle le lactate est remplacé par de l'EP, le «Ringer Ethyl Pyruvate Solution (REPS)» (Tableau I). Cette solution contient 28 mM d'EP. Les doses perfusées vont de 0,1 à 200 mg/kg selon les études. Les données concernant les effets de l'EP sont actuellement controversées. Dans une revue récente de la littérature, les auteurs ont pu identifier plus de 83 études publiées dans ce domaine [4].

### 1.2.1. LES ÉTUDES POSITIVES

Il est important de souligner que les effets bénéfiques de l'EP n'ont été à ce jour observés que dans des études expérimentales et principalement sur des modèles de rongeurs [5]. L'EP a été évalué sur plusieurs modèles d'ischémie-reperfusion et de choc hémorragique. Dans un premier modèle d'ischémie-reperfusion intestinale chez le rat, Sims et al [6] montraient que l'injection de REPS comparé au Ringer Lactate (RL), améliorait les altérations fonctionnelles et structurelles de la muqueuse intestinale. Tawadrous et al [7] ont comparé les effets d'un pré- et post-traitement par REPS et RL chez des rats soumis à un choc hémorragique sévère. Ces auteurs montraient que le REPS prolongeait le temps de survie évalué à 4 h après le début de traitement. La perméabilité intestinale ainsi que la peroxydation lipidique hépatique étaient diminuées, témoignant d'un effet antioxydant. Sur un modèle comparable de souris, Yang et al [8] ont comparé les effets de l'administration IV de REPS à ceux du RL. Dans une première partie de l'étude, les souris étaient sacrifiées après 4 heures de resuscitation pour comparer l'évolution de nombreux paramètres pro-inflammatoires dans le foie et l'intestin. Le traitement par REPS diminuait les concentrations plasmatiques d'ALAT ainsi que l'activation du facteur de transcription NF-KB dans le foie et la muqueuse intestinale. L'injection de REPS diminuait également l'expression génétique de nombreux autres marqueurs pro-inflammatoires tels que iNOS, TNF, cyclo-oxygénase 2 et IL6. Dans une autre partie de l'étude, les souris n'étaient pas sacrifiées de façon à évaluer leur survie. Les auteurs montraient que le nombre de souris vivantes à 24 heures était plus élevé dans le groupe REPS que celui RL (11/12 vs 5/10). Plusieurs études ont par la suite confirmé les effets anti-inflammatoires et antioxydants de l'EP dans divers modèles expérimentaux d'ischémie-reperfusion myocardique [9], hépatique [10],

cérébrale [11] ou d'hépatite alcoolique aiguë [12]. Les effets anti-inflammatoires de l'EP ont été également étudiés sur un modèle de pancréatite aiguë nécrotique associée à de multiples défaillances d'organes (hépatique, intestinale, et pulmonaire) [13]. Les auteurs ont montré que l'administration intrapéritonéale de 50 mg/kg de REPS, 2 heures avant et 6 heures après l'induction de la pancréatite diminuait les concentrations plasmatiques d'amylase et les lésions histologiques nécrotiques pancréatiques. Ces effets bénéfiques s'associaient à une amélioration de différentes fonctions d'organes : baisse des ALAT et des lésions histologiques hépatiques, réduction de l'hyperperméabilité pulmonaire, réduction des translocations bactériennes mésentériques. Par ailleurs, il existait une diminution de nombreux marqueurs pro-inflammatoires dans le groupe REPS tels que le facteur transcriptionnel NF-KB, TNF et IL6. Sur une autre série d'expérience, les auteurs ont aussi retrouvé une amélioration de survie à 7 jours dans le groupe REPS vs RL (60 % vs 10 %,  $p = 0,057$ ).

D'autres études ont été réalisées sur des modèles d'animaux septiques [14-19]. Venkatamaran et al [14] ont comparé les effets de l'injection IV de REPS à ceux du RL sur un modèle de rats endotoxiques. Lorsque la pression artérielle moyenne (PAM) chutait en dessous de 60 mmHg, les rats recevaient du REPS ou du RL de façon à maintenir un niveau de PAM > 60 mmHg. Les auteurs observaient une baisse des médiateurs pro-inflammatoires (nitrite/nitrate et IL6) et une augmentation de l'IL10, molécule anti-inflammatoire dans le groupe REPS. Comparé au RL, le REPS augmentait la durée de vie des animaux ( $498 \pm 48$  vs  $362 \pm 30$  min,  $p = 0,0014$ ). Néanmoins, tous les animaux mourraient. Ulloa et al [16] ont évalué les effets de plusieurs doses de REPS sur la réponse inflammatoire *in vitro* et *in vivo* de souris soumises à une injection de LPS. L'incubation de cellules macrophagiques en présence d'EP diminuait la libération de TNF, la transcription de NF-KB et la phosphorylation de la voie MAPK. Chez les souris recevant du LPS, l'injection intra-péritonéale de 40 mg/kg de REPS avant et 4 heures après le LPS, améliorait la survie des animaux. Sur un modèle de ligature-ponction caecale de souris, la même dose d'EP administrée 24 heures après l'induction de la péritonite améliorait également la survie des animaux. En revanche, les posologies plus faibles (0,4 ou 4 mg/kg) n'entraînaient aucun effet bénéfique. Miyaji et al [15] ont développé un modèle d'insuffisance rénale aiguë chez des souris âgées présentant une péritonite induite par ligature-ponction caecale. Ces auteurs ont montré que l'injection intrapéritonéale d'une dose unique de REPS au moment, 6 heures et 12 heures après induction de la péritonite, améliorait les lésions histologiques d'insuffisance rénale aiguë comparé au même traitement par RL. Ces résultats s'associaient à une atténuation des dysfonctions d'autres organes, ainsi que de la production rénale de médiateurs pro-inflammatoires.

Seulement deux études positives menées sur des modèles de choc septique de gros mammifères ont été publiées [18, 19]. Hauser et al [19] ont évalué les effets retardés de l'injection IV continue de REPS chez des cochons endotoxiques avec choc septique hyperdynamique. Les résultats montraient que le REPS améliorait le rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  mesuré 24 heures après l'induction du sepsis. Ces données s'associaient à d'autres résultats en faveur d'un effet anti-inflammatoire et antioxydant. Dans un modèle de moutons en péritonite fécale, l'administration IV de 15 mg/kg de REPS allongeait le délai de survenue du décès [18]. Après 30

heures de sepsis, le nombre d'animaux décédés était plus faible dans le groupe REPS vs placebo, sans pour autant atteindre la significativité.

Toutes ces données conduisent à émettre l'hypothèse d'un effet bénéfique préventif ou curatif d'EP dans certaines situations critiques telles que ischémie-reperfusion ou sepsis. Les mécanismes impliqués restent néanmoins mal élucidés, mais les propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes de l'EP semblent confirmées *in vitro* dans des études récentes [19-24].

### 1.2.2. LES ÉTUDES NEGATIVES

A ce jour deux études expérimentales réalisées chez des cochons ne montrent pas d'effet bénéfique du REPS [25, 26]. Mullier et al [26] ont comparé les effets hémodynamiques et énergétiques de l'injection i.v. de 30 mg/kg de REPS vs RL sur un modèle de cochons en choc hémorragique. Le remplissage était débuté 90 min après obtention du choc (pression artérielle moyenne à 35-40 mmHg). Les paramètres hémodynamiques systémiques et régionaux musculaires et hépatiques étaient comparables dans les 2 groupes dans les 2 heures suivant le choc. Par ailleurs, le niveau énergétique musculaire et hépatique évalué par le rapport ATP/Pi était également comparable dans les 2 groupes. Les effets de l'EP ont été aussi évalué sur un modèle de cochon en choc endotoxinique [25]. Soixante minutes après le début du choc, les animaux étaient randomisés en 2 groupes recevant du Ringer acétate vs du REPS, tous deux administrés en IV à la posologie de 40 mg/kg à la seringue électrique pendant 5 heures, précédé d'un bolus de 40 mg/kg. Les résultats ne montraient pas de différence entre les 2 groupes pour les paramètres hémodynamiques systémiques et pulmonaires. Les circulations régionales rénale, portale, ainsi que les microcirculations rénales, portale et iléales mesurées par laser-doppler étaient également comparables entre les 2 groupes. Après une phase de choc hyperdynamique durant environ 2-3 heures, tous les animaux évoluaient vers un choc hypokinétique avec baisse du débit cardiaque, de la pression artérielle et augmentation des résistances vasculaires systémiques et des pressions artérielles pulmonaires occlusives.

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer les divergences de résultats observés : espèces animales différentes, délai d'administration et posologies utilisées de REPS variables, délai et type de paramètres étudiés différents, en particulier pour les marqueurs pro-inflammatoires.

L'impact du REPS sur la survie est également controversé. Une étude récente a comparé le taux de survie de souris endotoxiniques recevant de l'EP ou du placebo [4]. Le REPS était administré en 6 doses croissantes IV (0,01 à 100 mg/kg) juste après l'injection de LPS. Le taux de mortalité était plus élevé chez les souris recevant le REPS VS placebo ( $p = 0,01$ ). Dans une 2<sup>e</sup> partie de l'étude, 2 groupes d'animaux endotoxiniques étaient comparés : ceux recevant un placebo vs ceux recevant 100 mg/kg de REPS [4]. Des prélèvements sanguins étaient réalisés après 3 et 6 heures de traitement, puis les animaux sacrifiés pour évaluation de la production de NF-KB et examen histologique des poumons et des reins. Après une diminution transitoire à 3 heures, le NF-KB réaugmentait à la 9<sup>e</sup> heure dans le groupe recevant de l'EP. La cinétique des cytokines et du NO plasmatique était similaire. Les lésions histologiques n'étaient pas différentes entre les 2 groupes. Les mêmes auteurs [4] ont réalisés une méta-analyse des données de la littérature concernant l'effet du REPS sur la survie des animaux septiques [13, 14, 16-19, 26]. Douze études ont comparé les effets de l'EP

versus un groupe contrôle. La majorité d'entre-elles utilise des modèles de souris septiques. Les voies d'administration du REPS sont variables (intra-péritonéale ou IV), de même que les posologies (0,4 à 50 mg/kg) avec pour certains plusieurs posologies comparées. Ainsi, 14 modèles ont été évalués. L'analyse globale ne met en évidence aucun bénéfice du traitement par REPS en termes de survie. Parmi ceux-ci, 5 d'entre eux retrouvent une diminution du taux de mortalité [13, 16, 17], alors que les 9 autres ne montrent pas de différence. La disparité de ces résultats pourrait s'expliquer par le type, le lieu d'induction du sepsis, ainsi que les doses variables d'EP injectées.

Chez des volontaires sains (étude clinique de phase 1), le REPS s'est avéré une solution utilisable sans danger [27]. Par la suite, une étude clinique de phase 2 a été réalisée [28]. Il s'agissait d'une étude randomisée en double-aveugle chez des patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque. L'étude a été arrêtée prématurément (102 patients inclus au lieu de 150) pour des raisons de problème de conditionnement mal précisés. L'analyse des résultats sur cette population n'a montré aucune complication du REPS, mais aussi aucun bénéfice en termes de morbidité à J14 et J28 postopératoire chez les patients recevant le REPS.

## 2. LES CRISTALLOÏDES BALANCÉS

**Tableau I**

Classification des solutés de remplissage en fonction de leur concentration en sodium et en chlore.

Solutés	Sodium (meq/l)	Chlore (meq/l)	Autres anions (meq/l)
<b>Cristalloïdes</b>			
• <i>non balancés</i>			
. NaCl 0,9 %	154	154	
. NaCl 3 %	510	510	
. NaCl 7,5 %	1275	1275	
• <i>balancés</i>			
. Ringer-Lactate	130	109	Lactate [20]
. Plasmalyte®	140	98	Acétate [27] + gluconate [23]
.... Ethyl Pyruvate	137	112	Ethyl pyruvate [28]
.... Isofundine®	140	127	Acétate [24] Malate [5]
<b>Colloïdes</b>			
• <i>non balancés</i>			
. Hydroxyéthyl amidons (HEA)	154	154	
. Haemacel®	145	145	
• <i>balancés</i>			
. Albumine 5 %	140	105-128	
. Gélofusine®	154	120	Lactate [30]
. Plasmion®	150	100	
<b>Mélanges (HEA + crystalloïdes)</b>			
• <i>non balancés</i>			
. Hespan®	154	154	
• <i>balancés</i>			
. Hextend®	143	124	Lactate [28]

## 2.1. SOLUTÉS DE REMPLISSAGE ET ACIDOSE HYPERCHLORÉMIQUE : QUEL MÉCANISME ?

L'approche traditionnelle d'Henderson-Hasselbalch, repose sur l'application de la loi d'action de masse à l'équilibre du  $\text{CO}_2$  et sur le lien qui existe entre variation du bicarbonate plasmatique et taux d'acides forts [29, 30]. Cette application conduit à la fameuse équation mathématique d'Henderson-Hasselbalch :  $\text{pH} = 6,10 + \log [\text{HCO}_3^-] / 0,03 \times \text{PaCO}_2$ . Dans ce concept, les variations de pH sont la conséquence de variations des bicarbonates plasmatiques (trouble métabolique) ou de la  $\text{PaCO}_2$  (trouble respiratoire). Malgré son exactitude mathématique, cette équation ignore : la dépendance mathématique qui existe entre bicarbonates et  $\text{PaCO}_2$ , la présence de tampons non volatils non bicarbonates comme les protéines plasmatiques, le rôle des acides faibles (phosphate, albuminate). Le concept physicochimique de Stewart évite les écueils précédemment cités. Dans ce concept, les variations de pH plasmatique dépendent du degré de dissociation de l'eau plasmatique, qui doit lui-même obéir au respect simultané de 3 principes physicochimiques fondamentaux [31-34] : 1) le principe de l'électroneutralité ; 2) la conservation de masse ; 3) l'équilibre de dissociation électrochimique. En tenant compte de ces notions, le pH dépend de 3 variables indépendantes : la différence de charge entre tous les cations forts et les anions forts plasmatiques encore appelée «Strong Ion Difference» (SID), la  $\text{PaCO}_2$ , la masse totale des acides faibles appelée  $A_{\text{tot}}$ . Dans ce concept le pH et les bicarbonates sont des variables obligatoirement dépendantes des modifications des 3 autres variables indépendantes. Du fait des 3 grands principes énoncés, les ions forts peuvent être produits ou détruits, mais les ions faibles  $\text{H}^+$  et  $\text{OH}^-$  sont générés ou consommés en fonction du degré de dissociation de l'eau plasmatique. Ainsi, une augmentation de  $[\text{Cl}^-]$  entraîne une augmentation de  $[\text{H}^+]$ , et une augmentation de  $[\text{Na}^+]$  conduit à une baisse de  $[\text{H}^+]$ .

Selon l'approche d'Henderson-Hasselbalch, l'acidose hyperchlorémique résulte d'une augmentation d'ions  $\text{H}^+$  qui entraîne une baisse des bicarbonates plasmatiques et génère la baisse du pH. C'est la classique acidose métabolique minérale à trou anionique normal. Dans le concept de Stewart, l'acidose hyperchlorémique résulte d'une baisse du SID secondaire à l'hyperchlorémie.

## 2.2. SOLUTÉS BALANCÉS VERSUS NON BALANCÉS : QUELLES CONSÉQUENCES ?

C'est dans les années 1930 que Hartmann reconnaît un lien entre la survenue d'une acidose et la perfusion de grandes quantités de chlore dûes au sérum salé isotonique. De ses travaux résulte la commercialisation du Ringer-Lactate, dont la concentration en chlore est proche de celle du plasma. L'hyperchlorémie induite par certains cristalloïdes à forte concentration en chlore, redevient un sujet d'actualité car le  $\text{NaCl}$  0,9 % est devenu le soluté de choix du remplissage vasculaire. En fait, tous les solutés qui ont un SID < 23-24 meq/l, dits solutés «non balancés», ont un effet acidifiant et inversement [35]. Les concentrations en sodium et en chlore des principaux solutés de remplissage sont résumés dans le tableau 1. En France, nous disposons actuellement de plusieurs cristalloïdes balancés (Ringer-Lactate, Isofundine®). Ils se différencient principalement par la nature de l'anion métabolisable (lactate ou acétate-malate) et leur osmolarité. L'administration de soluté salé isotonique est devenue la première cause d'acidose métabolique hyperchlorémique [36-38].

De nombreuses études menées dans le contexte péri-opératoire et en réanimation confirment le lien entre perfusion de liquides riches en chlore et acidose hyperchlorémique chez le patient [39-45]. Une étude expérimentale sur un modèle de choc hémorragique chez des souris, a comparé un groupe recevant 4 ml/kg de sérum salé isotonique à un groupe recevant la même dose de salé hypertonique 7,5 % [45]. Les 2 groupes développent dès les 5 premières minutes une hyperchlorémie, qui est beaucoup plus sévère avec le sérum salé hypertonique qu'avec le salé isotonique. Dans le groupe hypertonique, l'hyperchlorémie s'associe d'emblée à une acidose métabolique, mais l'effet est transitoire, et il s'atténue dans les 2 heures qui suivent. Dans l'étude de Scheingraber et al [39], menée durant une chirurgie gynécologique réglée, seul le groupe recevant du salé isotonique comparé au groupe Ringer-Lactate, développe une acidose métabolique hyperchlorémique associée à une diminution du SID. Le travail récent de Liskaser et al [40], permet de confirmer l'apparition d'une hyperchlorémie après administration de cristalloïdes riches en chlore. Cette étude prospective randomisée en double aveugle, compare 2 méthodes d'amorçage de la pompe de CEC au cours d'une chirurgie coronarienne programmée : un groupe où le priming est réalisé avec des solutés à forte concentration de chlore (Ringer-Lactate+gélamines) versus un groupe où le priming est réalisé avec un cristalloïde pauvre en chlore mais contenant de l'acétate et du gluconate (Plasmalyte 148®). Alors que les bicarbonates et l'albumine plasmatiques diminuent initialement dans les mêmes proportions dans les 2 groupes, seul le groupe recevant les solutés riches en chlore développent une hyperchlorémie avec acidose métabolique durable et diminution du SID. Dans le groupe Plasmalyte 148®, la chlorémie et le SID restent à des valeurs normales ; la baisse initiale des bicarbonates plasmatiques, qui est associée à une élévation transitoire du trou anionique, est suivie d'une normalisation de ces 2 paramètres. Ces données supportent largement l'implication de l'hyperchlorémie dans l'acidose. La présence dans le soluté d'autres anions tels que la gluconate ou l'acétate peut induire aussi une acidose métabolique à trou anionique élevé, mais qui sera moins durable du fait de la métabolisation rapide de ces anions. La sévérité de l'acidose est corrélée à la richesse du soluté en chlore, au volume et à la rapidité de perfusion du liquide. Cette acidose est souvent transitoire si la fonction rénale est normale. En réanimation, l'acidose hyperchlorémique est présente chez 80 % des patients présentant une acidose métabolique. Sur un modèle de chiens endotoxiques, Kellum et al [44] ont montré que le remplissage vasculaire par sérum salé isotonique entraînait une acidose métabolique induite pour au moins 1/3 par l'hyperchlorémie. Un travail récent a comparé les effets du remplissage vasculaire par un cristalloïde non balancé (sérum salé isotonique 0,9 %) versus un cristalloïde balancé (Ringer-Lactate) sur un modèle de cochon en choc hémorragique [46]. Comparé au Ringer-Lactate, les cochons recevant le sérum salé isotonique développaient une acidose hyperchlorémique avec hypernatrémie et coagulopathie de dilution. Par ailleurs, les volumes perfusés de sérum physiologiques étaient plus importants que ceux de Ringer-Lactate, autant d'éléments en faveur de ce dernier soluté.

Sur un plan clinique pratique se pose le problème des effets potentiels délétères de cette hyperchlorémie. A ce jour, il n'existe que peu de preuves tangibles d'un réel effet nuisible sur les fonctions d'organes ou sur le taux de mortalité. Certaines données expérimentales tendent à montrer que l'acidose

hyperchlorémique pourrait altérer la fonction rénale [47], et aggraver l'acidose organique au cours du choc hémorragique chez le rat [48]. Les études cliniques sont rares et contradictoires [37, 49]. Dans une étude prospective, Williams et al [49] ont montré chez des volontaires, que l'acidose hyperchlorémique induite par un remplissage avec du salé isotonique entraînait la survenue de troubles mentaux et un retard de reprise de diurèse, effets qui ne sont pas observés lorsque le remplissage est réalisé avec du Ringer-Lactate. L'hyperchlorémie pourrait également altérer la fonction du tube digestif conduisant à l'apparition de nausées-vomissements en postopératoire [37]. A l'inverse, Waters et al [42] chez des patients opérés d'un anévrisme de l'aorte abdominale, ne montrent aucune différence entre les patients avec et ceux sans acidose hyperchlorémique, en terme de survenue de complications postopératoires, tout particulièrement rénales, cardiaques et septiques. Par ailleurs, des travaux récents soulignent la survenue de modifications immunologiques totalement opposées en fonction du type d'acidose [50, 51]. Sur des cultures de macrophages, Kellum et al [50] ont montré que pour un même pH, l'acidose hyperchlorémique stimule la réponse pro-inflammatoire, alors que l'acidose lactique a des effets inverses. Ces effets biologiques pro-inflammatoires s'associent à une baisse de pression artérielle moyenne chez des rats septiques, baisse qui est corrélée à l'élévation de la chlorémie [52].

En résumé, les effets bénéfiques à proprement parler des nouveaux cristalloïdes balancés ne peuvent qu'être déduits et opposés aux effets délétères des cristalloïdes non balancés. Les avantages des solutés balancés sont la prévention de l'acidose hyperchlorémique dont les effets secondaires potentiels sont décrits précédemment. En revanche, comparé aux cristalloïdes non balancés, aucun inconvénient ne peut leur être attribué. L'intérêt clinique des cristalloïdes balancés en anesthésie comme en réanimation n'est pas encore prouvé et doit faire l'objet d'études complémentaires.

## **CONCLUSION**

Le pyruvate est le substrat énergétique central de la glycolyse. Il possède expérimentalement *in vitro* et *in vivo* des effets anti-inflammatoires et antioxydants. De par ces différentes propriétés, le pyruvate pourrait se présenter comme une thérapeutique intéressante de situations critiques telles que ischémie-reperfusion et états de choc hémorragiques ou septiques. Molécule hautement instable en solution, le pyruvate a été associé à de l'éthanol (éthyl pyruvate) pour être conditionné. A ce jour le réel bénéfice de l'éthyl pyruvate n'est pas démontré. Les travaux les plus récents sur des modèles de mammifères et chez l'homme n'ont pas pu montrer un avantage quant à l'utilisation de ce produit qui n'est d'ailleurs pas commercialisé en France. Ainsi, en l'absence de données nouvelles, l'administration d'éthyl pyruvate ne semble pas à ce jour justifiée.

Les cristalloïdes riches en chlore, dits non balancés induisent des acidoses hyperchlorémiques iatrogènes. Les cristalloïdes balancés préviennent la survenue de ce trouble. Dans le contexte péri-opératoire courant, l'hyperchlorémie reste généralement peu sévère et transitoire du fait de la réponse rénale qui se traduit

par une élévation de la chlorurèse. Le retentissement de perfusion de larges volumes conduisant à des hyperchlorémies plus sévères est moins connu. Il est nécessaire de réaliser des études complémentaires pour évaluer l'impact clinique de cette hyperchlorémie, de déterminer les seuils «tolérables» d'hyperchlorémie, et pour rationaliser les règles d'utilisation de ces cristalloïdes en terme de volume, composition et vitesse de perfusion. Néanmoins, les conséquences cliniques de l'acidose hyperchlorémique restent mal évaluées et doivent faire l'objet de travaux complémentaires.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Lerverve X, Fontaine E, Peronnet F. Métabolisme énergétique. Encycl Med Chir (Elsevier - Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-371-A-10, 1996, 12 p
- [2] Rocheleau JV, Head WS, Piston DW. Quantitative NAD(P)H flavoprotein autofluorescence imaging reveals metabolic mechanisms of pancreatic islet pyruvate response. *J Biol Chem* 2004;279:31780-31787
- [3] Das UN. Is pyruvate an endogenous anti-inflammatory molecule? *Nutrition* 2006;22:965-972
- [4] Su J, Li X, Cui X, Li Y, Fitz Y, Hsu L, *et al.* Ethylpyruvate decreased early nuclear factor-KB levels but worsened survival in lipopolysaccharide-challenged mice. *Crit Care Med* 2008;36:1-10
- [5] Fink MP. Ethyl pyruvate: a novel anti-inflammatory agent. *Crit Care Med* 2003;31:S51-S56
- [6] Sims CA, Wattanassirichaigoon S, Menconi MJ, Ajami AM, Fink MP. Ringer's ethyl pyruvate solution ameliorates ischemia/reperfusion-induced intestinal mucosal injury in rats. *Crit Care Med* 2001;29:1513-1518
- [7] Tawadrous ZS, Delude RL, Fink MP. Resuscitation from hemorrhagic shock with Ringer's ethyl pyruvate solution improves survival and ameliorates intestinal mucosal hyperpermeability in rats. *Shock* 2002;17:473-477
- [8] Yang R, Gallo DJ, Baust JJ, Uchiyama T, Watkins SK, Delude RL, *et al.* Ethyl pyruvate modulates inflammatory gene expression in mice subjected to hemorrhagic shock. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;283:G212-G221
- [9] Woo YJ, Taylor MD, Cohen JE, Jayasankar V, Bish LT, Burdick J, *et al.* Ethyl pyruvate preserves cardiac function and attenuates oxidative injury after prolonged myocardial ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1262-1269
- [10] Tsung A, Kaizu T, Nakao A, Shao L, Bucher B, Fink MP, *et al.* Ethyl pyruvate ameliorates liver ischemia-reperfusion injury by decreasing hepatic necrosis and apoptosis. *Transplantation* 2005;79:196-204
- [11] Yu YM, Kim JB, Lee KW, Kim SY, Han PL, Lee JK. Inhibition of the cerebral ischemic injury by ethyl pyruvate with a wide therapeutic window. *Stroke* 2005;36:2238-2243
- [12] Yang R, Han X, Delude RL, Fink MP. Ethyl pyruvate ameliorates acute alcohol-induced liver injury and inflammation in mice. *J Lab Clin Med* 2003;142:322-331
- [13] Yang R, Uchiyama T, Aber SM, Han X, Watkins SA, Delude RL, *et al.* Ethyl pyruvate ameliorates distant organ injury in a murine model of acute necrotizing pancreatitis. *Crit Care Med* 2004;32:1453-1459
- [14] Venkataraman R, Kellum JA, Song M, Fink MP. Resuscitation with ethyl pyruvate solution prolongs survival and modulates plasma cytokin and nitrite/nitrate concentrations in a rat model of lipopolysaccharide-induced shock. *Shock* 2002;6:507-512
- [15] Miyajit T, Hu X, Yuen PST, Muramatsu Y, Iyer S, Hewitt SM, *et al.* Ethyl pyruvate decreases sepsis-induced acute renal failure and multiple organ damage in aged-mice. *Kidney Int* 2003;64:1620-1631
- [16] Ulloa L, Ochani M, Yang H, Tanovic M, Halperin D, Yang R, *et al.* Ethyl pyruvate prevents lethality in mice with established lethal sepsis and systemic inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:12351-12356
- [17] Sappington PL, Cruz RJ, Harada T, Yang R, Han Y, Englert JA, *et al.* The ethyl pyruvate analogues, diethyl oxalopropionate, 2-acetamidacrylate and methyl-2-acetamidacrylate, exhibit anti-inflammatory properties in vivo and/or invitro. *Biochem Pharmacol* 2005;70:1579-1592
- [18] Su F, Wang Z, Cai Y, Rummelink M, Vincent JL. Beneficial effects of ethyl pyruvate in septic shock from peritonitis. *Arch Surg* 2007;142:166-171

- [19] Hauser B, Kick J, Asfar P, Ehrmann U, Albicini M, Vogt J, *et al.* Ethyl pyruvate improves systemic and hepatosplanchnic hemodynamics and prevents lipid peroxidation in a porcine model of resuscitated hyperdynamic endotoxemia. *Crit Care Med* 2005;33:2034-2042
- [20] Karabeyoglu M, Kocer B, Ozel U, Atasay FO, Ustun H, Dolapci M, *et al.* The protective effect of ethyl pyruvate on lung injury after burn in rats. *Saudi Med J* 2007;28:1489-1492
- [21] Van Zoelen MA, Bakhtiari K, Dessing MC, van't Veer C, Spek MT, Meijers JC, *et al.* Ethyl pyruvate exerts combined anti-inflammatory and anticoagulant effects on human monocytic cells. *Thromb Haemost* 2006;96:789-793
- [22] Karabeyoglu M, Unal B, Bozkurt B, Dolapci I, Bilgihan A, *et al.* The effect of ethyl pyruvate on oxidative stress in intestine and bacterial translocation after thermal injury. *J Surg Res* 2008;144:59-63
- [23] Zeng J, Liu J, Yang GY, Kelly MJS, James T, Litt L. Exogenous ethyl pyruvate versus pyruvate during metabolic recovery after oxidative stress in neonatal rat cerebrocortical slices. *Anesthesiology* 2007;107:630-640
- [24] Van Zoelen MAD, de Vos AF, Larosa GJ, Draing C, von Aulock S, van der Poli T. Intrapulmonary delivery of ethyl pyruvate attenuates lipopolysaccharide- and lipoteichoic acid-induced lung inflammation in vivo. *Shock* 2007;28:570-575
- [25] Andersson A, Fenhammar J, Frithiof R, Sollevi A, Hjelmqvist H. Haemodynamic and metabolic effects of resuscitation with Ringer's ethyl pyruvate in the acute phase of porcine endotoxaemic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:1198-1206
- [26] Mulier KE, Beilman GJ, Conroy MJ, Taylor JH, Skarda DE, Hammer BE. Ringer's ethyl pyruvate in hemorrhagic shock and resuscitation does not improve early hemodynamics or tissue energetics. *Shock* 2005;23:248-252
- [27] Fink MP. Ethyl pyruvate: a novel anti-inflammatory agent. *J Intern Med* 2007;261:349-362
- [28] US National Library of Medicine: CT1-01 (ethyl pyruvate) safety and complication prevention in cardiac surgery patients on cardiopulmonary bypass (CPB). [<http://www.clinicaltrials.gov/ct/gui/show/NCT00107666>]
- [29] Adroque H, Madias NE. Medical progress: management of life-threatening acid-base disorders: first of two parts. *N Engl J Med* 1998; 338 : 26-34
- [30] Gluck SL. Acid-base. *Lancet* 1998;352:474-479
- [31] Stewart PA. Independent and dependent variables of acid-base control. *Resp Physiol* 1978;33:9-26
- [32] Corey HE. Bench-to-bedside review: fundamental principles of acid-base physiology. *Crit Care* 2005;9:184-192
- [33] Fencil V, Leith DE. Stewart's quantitative acid-base chemistry: applications in biology and medicine. *Respir Physiol* 1993;91:1-16
- [34] Ichai C, Theissen A. Troubles acidobasiques. *In* : Samii K ed. Précis d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale (3<sup>ème</sup> ed), Paris : Flammarion, 2003:867-877
- [35] Morgan TJ, Venkatesh B, Hall J. Crystalloid strong ion difference determines metabolic acid-base change during in vitro hemodilution. *Crit Care Med* 2002;30:157-160
- [36]. Fencil V, Jabor A, Kazda A, Figge J. Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *Am J Resp Crit Care Med* 2000;162:2246-2251
- [37]. Blanloeil Y, Rozec B, Rigal JC, Baron JF. Acidose hyperchlorémique lors du remplissage vasculaire. *Ann Fr Anesth Réanim* 2002; 21:211-20
- [38]. Ichai C, Levraut J. Hyperchloremic metabolic acidosis and fluid resuscitation. *Crit Care & Shock* 2003;6:31-39
- [39]. Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1999;90:1265-70
- [40]. Liskaser FJ, Bellomo R, Hayhoe M, Story O, Poustie S, Smith B, *et al.* Role of pump prime in the etiology and pathogenesis of cardiopulmonary bypass-associated acidosis. *Anesthesiology* 2000;93:1170-1173
- [41] Waters JH, Miller LR, Clack S, Kim JV. Cause of metabolic acidosis in prolonged surgery. *Crit Care Med* 1999;27:2142-6
- [42] Waters JH, Gottlieb A, Schoenwald P, Popovich MJ, Sprung J, Nelson DR. Normal saline versus lactated ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: an outcome study. *Anesth Analg* 2001;93:817-22

- [43] Wilkes NJ, Wool R, Mutch M, Mallet SV, Peachey T, Stephens R, *et al*. The effects of balanced versus saline-based hetastarch and crystalloid solutions on acid-base and electrolyte status and gastric mucosal perfusion in elderly surgical patients. *Anesth Analg* 2001;93:811-816
- [44] Kellum JA, Bellomo R, Kramer DJ, Pinsky MR. Etiology of metabolic acidosis during saline resuscitation in endotoxemia. *Shock* 1998;9:364-368
- [45] Kellum JA. Fluid resuscitation and hyperchloremic acidosis in experimental sepsis: improved short-term survival and acid-base balance with Hextend compared with saline. *Crit Care Med* 2002;30:300-305
- [46] Todd SR, Malinoski D, Muller PJ, Schreiber MA. Lactated Ringer's is superior to normal saline in the resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock. *J Trauma* 2007;62:636-639
- [47] Wilcox CS. Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest* 1983;71:726-735
- [48] Alfaro V, Pesquero J, Palacios L. Acid-base disturbance during hemorrhage in rats: significant role of strong inorganic ions. *J Appl Physiol* 1999;86:1617-1625
- [49] Williams EL, Hildebrand KL, Mc Cormick SA, Bedel MJ. The effects of intravenous lactated Ringer's solution versus 0.9% sodium chloride solution on serum osmolality in human volunteers. *Anesth Analg* 1999; 88:999-1003
- [50] Kellum JA, Song M, Li J. Lactic, and hydrochloric acids induce different patterns of inflammatory response in LPS-stimulated RAW 264.7 cells. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;286: R686-R692
- [51] Haque IU, Huang CI, Scumpia CO, Nasirogu O, Skimming JM. Intravascular infusion of acid promotes intrapulmonary inducible nitric oxide synthase activity and impairs oxygenation in rats. *Crit Care Med* 2003;31:1454-1460
- [52] Kellum JA, Song M, Venkataraman R. Effects of hyperchloremic acidosis on arterial pressure and circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest* 2004;125:243-248