

SOLUTÉS DE REMPLISSAGE: UN COUPABLE, LE CHLORE

Carole Ichai

Chef du Service de Réanimation Médico-Chirurgicale. Faculté de Médecine de Nice. Hôpital Saint-Roch, 5 rue Pierre Dévoluy. CHU de Nice. 06006 Nice Cedex 1. E-mail: ichai@unice.fr

INTRODUCTION

Après avoir rappelé, la répartition du chlore dans l'organisme et l'impact de ses modifications sur l'équilibre acido-basique, nous discuterons du rôle des solutés riches en chlore dans la survenue des acidoses métaboliques hyperchlorémiques et des effets délétères en rapport avec ce trouble.

1. LE CHLORE: GÉNÉRALITÉS

Le chlore est un élément chimique de la famille des halogénés, de poids moléculaire 35,5, classé au numéro 17 du tableau périodique des éléments. Du fait de sa puissante électronégativité, il possède une importante réactivité. En solution, il se présente toujours sous forme d'anion chlorure (Cl⁻).

1.1. RÉPARTITION, RÉGULATION DE LA BALANCE CHLORÉE ET PRINCIPALES FONCTIONS DU CHLORE

La concentration de chlore au sein des différents compartiments de l'organisme est variable. S'il est en général peu concentré en intracellulaire (de 6 à 70 mM selon les cellules), il est l'anion extracellulaire le plus abondant (105 ± 2 mM au niveau plasmatique, 111 ± 2 mM au niveau interstitiel) [1-3]. L'anion chlorure représente au final 70 % de la charge négative de l'organisme. Le chlore traverse les membranes biologiques grâce à différents canaux et cotransporteurs protéiques transmembranaires. Schématiquement on distingue 5 classes de canaux [4-7] :

- Les canaux « cystic fibrosis transmembrane conductance regulator » (CFTR) dont l'activation est AMPc dépendante.
- Les canaux calcium dépendants.
- Les canaux voltage dépendants (CIC).
- Les canaux GABA dépendants.
- Les canaux chlore impliqués dans la régulation du volume cellulaire (« volume regulated chloride channels »).

On décrit plusieurs types de cotransporteurs sodium-potassium-chlore (NKCC) ou potassium-chlore (KCC) [8].

En situation physiologique, ce sont ces différents systèmes d'échanges transmembranaires qui permettent la régulation de la balance chlorée, ainsi que le maintien d'une concentration stable de chlore dans la cellule. Chez un adulte sain, l'apport journalier de chlore est de 6 à 10 g par jour, provenant essentiellement de l'alimentation sous forme de NaCl ou KCl. La sécrétion de chlore par le tube digestif s'effectue grâce aux canaux chlore situés dans la membrane apicale et des cotransporteurs NKCC situés dans la membrane basolatérale des cellules digestives. La quantité de chlore sécrétée par le tube digestif varie dans la journée en fonction de la prise alimentaire. C'est le rein qui joue le rôle principal de régulation de la balance chlorée. Environ 99 % du chlore filtré au niveau du glomérule est réabsorbé : 60 % au niveau du tube contourné proximal, 15-25 % dans l'anse de Henlé, et 5 % au niveau du tube contourné distal et du tube collecteur. Ces phénomènes de réabsorption font intervenir des canaux chlore et cotransporteurs situés sur les membranes basales et apicales des cellules tubulaires et des cellules intercalaires. Seul 1 % du chlore filtré (180 mmol par jour) sera excrété dans les urines [3, 9]. En modulant l'excrétion urinaire de chlore, le rein joue un rôle majeur dans la régulation du pH plasmatique. Ainsi, en cas d'acidose métabolique, il est capable d'augmenter cette sécrétion, sans modifier proportionnellement celle de sodium, ce qui permet d'augmenter le pH plasmatique (cf. infra) [1-3].

Le chlore plasmatique participe largement au maintien de la tonicité plasmatique, donc au maintien du volume cellulaire. Bien que faiblement concentré en intracellulaire, du fait de ces échanges transmembranaires, le chlore est impliqué dans de nombreuses fonctions : régulation du pH et de la concentration intracellulaire en électrolytes, contraction musculaire, neuro-excitation, etc... [4, 8, 10].

1.2. LE CHLORE ET L'ÉQUILIBRE ACIDO-BASIQUE

Quelle que soit l'approche du trouble acido-basique (TAB), l'hyperchlorémie est associée à une acidose métabolique, et l'hypochlorémie à une alcalose métabolique [1, 2, 11]. C'est le concept de Stewart qui permet d'appréhender le plus justement l'impact du chlore sur l'équilibre acido-basique [1, 2, 12-15]. Schématiquement, celui-ci attribue les variations de pH plasmatique au degré de dissociation de l'eau plasmatique, qui est lui-même soumis au respect de 3 principes physico-chimiques :

- Le principe de l'électroneutralité.
- La loi de conservation de masse.
- L'équilibre de dissociation électrochimique.

De ce fait, les modifications de pH plasmatiques peuvent résulter de modifications de 3 variables indépendantes qui sont :

- La différence de charge entre les cations et anions forts du plasma appelée « Strong Ion Difference (SID) » (normale 40 meq.l⁻¹).
- La masse totale d'acides faibles représentée par l'albuminate et le phosphate et dont la concentration plasmatique dépend du pH plasmatique.
- La PaCO₂ (normale 40 mmHg)

Les variations de PaCO₂ sont toujours responsables de TAB respiratoires, alors que les modifications du SID et/ou des acides faibles sont responsables des TAB métaboliques. Ainsi, l'hyperchlorémie en diminuant le SID induit une

acidose métabolique et inversement. L'hypoalbuminémie est, elle, responsable d'une alcalose métabolique. Les 2 troubles sont fréquemment associés en réanimation, conduisant à un TAB complexe.

Comme le chlore est un anion non métabolisable, son accumulation dans le plasma ne peut que résulter d'anomalies de réabsorption/excrétion rénale ou digestive ou d'apports exogènes anormalement élevés. Les grandes causes d'acidoses hyperchlorémiques sont [2, 3, 11, 15] :

- Les acidoses tubulaires rénales en rapport avec une réabsorption accrue de chlore secondaire à des anomalies des canaux et cotransporteurs tubulaires du chlore.
- Les acidoses hyperchlorémiques par pertes digestives intestinales (fistules biliaires ou pancréatiques, néovessies digestives) dues à une réabsorption égale de sodium et de chlore, ce qui diminue le SID plasmatique et donc le pH.
- Les acidoses hyperchlorémiques induites par des apports exogènes anormalement élevés comme la perfusion de solutés de remplissage riches en chlore (cf. infra) [3, 9, 16-18].

2. LE CHLORE ET LES SOLUTÉS DE REMPLISSAGE

2.1. CLASSIFICATION DES SOLUTÉS DE REMPLISSAGE

Basé sur le concept de Stewart, on comprend que tous les solutés de remplissage impactent de façon complexe sur l'équilibre acido-basique en fonction de leur SID, de leur concentration en anions métabolisables et/ou de leur contenu en albumine [2, 15-20]. On définit les solutés « non balancés » comme étant riches en chlore avec un SID bas. Les solutés « balancés » sont caractérisés par une concentration en électrolytes proche de celle du plasma, en particulier pour les cations et anions forts (sodium et chlore) [14, 20-23]. Ainsi tous les cristalloïdes salé (iso- et hypertoniques) sont non balancés et responsables d'acidose métabolique hyperchlorémique. Mis longtemps sur le compte d'une dilution (« acidose de dilution ») [11], cette hypothèse a été infirmée et l'acidose est en rapport avec les apports importants de chlore. Les cristalloïdes sérum salé dont la concentration en sodium est égale à celle du chlore, ont un SID égal à 0 et c'est bien l'hyperchlorémie qui va diminuer le SID plasmatique et conduire à la fameuse acidose hyperchlorémique. A l'inverse, les solutés balancés qui ne contiennent pas trop de chlore n'induisent pas d'acidose hyperchlorémique. Cependant, pour maintenir leur électroneutralité, ces solutés balancés nécessitent l'adjonction de charges négatives sous forme d'anions forts organiques normalement métabolisables. Selon les fabricants, il peut s'agir de lactate, actétate, malate ou gluconate. Dans le flacon, le SID est bien sûr à 0. Une fois perfusé, le soluté induit une acidose métabolique transitoire qui traduit la présence de ces anions forts métabolisables. Très rapidement leur métabolisation va normaliser le SID et le pH plasmatique. Néanmoins, si la concentration en chlore de la solution est trop basse imposant une forte concentration en anions métabolisables, il existe un phénomène « d'alcalinisation endogène » du fait de l'élévation trop importante du SID avec réel risque d'alcalose rebond [24-26]. Ainsi, le soluté balancé « idéal » devrait être isotonique avec un SID in vivo de 24 à 27 meq.l⁻¹ pour maintenir un équilibre acido-basique neutre [14, 20, 21].

La composition électrolytique et la classification des principaux solutés sont résumées dans le Tableau I.

Tableau I

Composition électrolytique, Strong Ion Difference (SID) et osmolarité des principaux solutés de remplissage

	Na+ meq.l ⁻¹	Cl- meq.l ⁻¹	K+ meq.l ⁻¹	Anions- métabolisables meq.l ⁻¹	In vitro SID meq.l ⁻¹	Osmola- rité mOsm.l ⁻¹
Cristalloïdes						
Non balancés						
. NaCl 0,9 %	154	154	0	0	0	308
. NaCl 3 %	510	510	0	0	0	1026
. NaCl 7,5 %	1275	1275	0	0	0	2395
Balancés						
. Ringer-lactate	130	108	4	Lactate 27,6	27	277
. Ringer-acétate-gluco- nate (Plasmalyte®)	140	98	5	Acétate 27 + gluconate 23	50	295
. Ringer-acétate-malate (Isofundine®)	140	127	4	Acétate 24 + Malate 5 Lactate 504	27	304
. Lactate de sodium semi-molaire (Totilac®)	504	6,8	4		0	1020
Colloïdes						
Hydroxyéthylamidons						
Non balancés						
. 130/0,4/6 % (Volu- ven®)	154	154	0	0	0	308
Balancés						
. 130/0,42/6 % (Isovol®)	143	118	4	Acétate 24 + malate 5 Lactate 28	27	304
	143	124			30	296
. 130/0,4/6 % (Hex- tend®)	154	120		Lactate 30	27	
Gélatines fluides modifiées	150	100			40	
Balancées						
. 4% (Gélofusine®)						
. 3% (Plasmion®)						

2.2. IMPACT DE L'ACIDOSE HYPERCHLORÉMIQUE

L'acidose hyperchlorémique induite par les solutés non balancés est connue depuis longtemps. En 1911, Evans [27] met déjà en garde contre les apports excessifs de chlore liés au sérum salé 0,9 %. C'est à la suite de travaux expérimentaux in vitro discutables que le sérum salé 0,6 % est abandonné pour le sérum salé 0,9 % qui devient la référence [28]. Néanmoins, ce sérum salé dit physiologique, n'a rien de physiologique, ni de normal [29, 30]. Depuis son utilisation généralisée, le NaCl 0,9 % est devenu la cause la plus fréquente d'acidose métabolique en réanimation, allant de 10 à 60 % des cas. La sévérité de l'acidose dépend évidemment de débit perfusé, c'est-à-dire du volume rapporté au temps ainsi que de la fonction rénale. La responsabilité du NaCl 0,9 % dans la survenue d'une acidose métabolique hyperchlorémique est largement démontrée en expérimental [31, 32], comme en clinique en péri-opératoire et en réanimation [24, 26, 33-35]. Des études récentes ont réévalué la fréquence de

survenue d'une acidose hyperchlorémique : 22 % à J2 postopératoire de patients chirurgicaux [36], 31,7 % des patients chirurgicaux admis en postopératoire en réanimation [37] et 57,7 % des patients de réanimation [38]. Dans une étude rétrospective, Yunos et al. [25] ont montré que l'application d'une politique de restriction de perfusion de grande quantité de chlore en favorisant les solutés balancés, diminuait le taux d'hyperchlorémie de 6,2 à 2,3 % et le taux d'acidose de 6 à 4,9 % chez des patients de réanimation. L'intérêt de ces solutés balancés dans la prévention de l'acidose hyperchlorémique a été confirmé dans d'autres situations comme les acidocétoses diabétiques, le choc hémorragique et chez le traumatisé crânien [39-45].

En dehors de l'acidose métabolique, de nombreux effets délétères liés à l'hyperchlorémie sont rapportés dans la littérature : anomalies de la coagulation [46-48], activation des phénomènes inflammatoires [49, 50], altération des fonctions digestives [51] et rénales [52, 53] et surmortalité [54]. Sur des modèles de choc hémorragiques, la perfusion de NaCl 0,9 % comparée à celle de Ringer Lactate (RL) est associée à une perfusion accrue de produits sanguins [55, 56], des troubles de coagulation [44, 48, 57] ainsi qu'une surmortalité [58, 59]. Le lien entre troubles de la coagulation et hyperchlorémie a aussi été rapporté au cours de la chirurgie réglée de l'aorte abdominale [47]. L'acidose hyperchlorémique serait également responsable d'altération de la fonction digestive avec iléus, mais ceci n'a été rapporté qu'une seule fois en péri-opératoire chez des sujets âgés [51] et mérite d'être confirmé.

Ce sont les effets délétères rénaux qui ont été le plus étudiés. Expérimentalement, la perfusion intrarénale de chlore induit une vasoconstriction rénale soutenue [52]. Ces effets ont été attribués à la réabsorption tubulaire accrue de chlore et à la déplétion concomitante de sodium. Chez des volontaires sains, la perfusion de NaCl 0,9 % retarde la reprise de diurèse comparée à celle de RL [60]. Dans une étude récente randomisée en double aveugle chez des volontaires sains, l'administration de 2 litres de NaCl 0,9 % vs Plasmalyte® en 1 heure était associée à une réduction du débit de l'artère rénale et de la perfusion rénale corticale [53]. Le mécanisme en cause serait une entrée de chlore dans les cellules de la macula densa responsable d'une dépolarisation des membranes basolatérales via les canaux chlore. Ce phénomène serait responsable d'une libération d'adénosine, aboutissant à une vasoconstriction de l'artéiole afférente du glomérule [61, 62]. Dans une étude prospective comparant 2 périodes chez des patients de réanimation, Yunos et al. [63] ont montré que la perfusion de solutés balancés réduisait l'incidence de survenue d'insuffisance rénale aiguë et de recours à l'épuration extra-rénale comparé au NaCl 0,9 %.

Des études expérimentales soulignent également l'impact de l'hyperchlorémie sur les phénomènes pro-inflammatoires en stimulant les IL6, IL10 et du TNF [49, 50]. Ces effets semblent indépendants du pH : pour un pH comparable, l'acidose lactique a des effets anti-inflammatoires alors que l'acidose hyperchlorémique a les effets inverses [50].

Des grandes études cliniques récentes sont largement en faveur d'effets délétères induits par les fortes concentrations de chlore perfusées aux patients et liées au NaCl 0,9 % [36-38, 63-65]. Chez des patients de chirurgie abdominale lourde, la mortalité intra-hospitalière et le nombre de complications postopératoires étaient significativement plus élevés dans le groupe non balancé vs le groupe balancé (respectivement 5,6 % vs 2,9 %, 33,7 % vs 23 %). Après

ajustement, le nombre de complications postopératoires restait plus bas dans le groupe balancé, incluant les complications infectieuses, l'insuffisance rénale aiguë nécessitant une dialyse, les transfusions, les troubles électrolytiques. En revanche, il n'y avait plus de différence significative pour la mortalité intra-hospitalière [64]. Sur un collectif rétrospectif de 22851 patients de chirurgie cardiaque, 6665 d'entre eux ont développé une acidose hyperchlorémique postopératoire soit 29,3 % répartis en 22 % en postopératoire précoce et 7,3 % en tardif [36]. Après ajustement sur des facteurs de risque de survenue d'hyperchlorémie, 2 groupes de 4266 patients ont été comparés. Les auteurs ont montré que l'hyperchlorémie était un facteur prédictif indépendant de mortalité accrue à 30 jours (OR 2.05 [1.62-2.52]). Dans une étude prospective, Silva et al. [37] rapportent aussi une surmortalité, une durée de chirurgie plus longue et des volumes perfusés de cristalloïdes plus importants chez des patients tout venant de chirurgie présentant une hyperchlorémie > 114 mM comparés à ceux ayant une normochlorémie. Les études réalisées en réanimation montrent aussi que l'hyperchlorémie est un facteur indépendant de surmortalité [38, 65]. Raghunathan et al. [65] ont évalué l'impact de l'utilisation de solutés balancés dans une étude rétrospective incluant 53448 patients en sepsis et recevant au moins 2 litres de solutés en 2 jours. Parmi ceux-ci, 6,4 % recevaient des solutés balancés. Les résultats de cette étude montrent que les patients recevant des solutés balancés avaient une mortalité intra-hospitalière significativement plus basse (19,6 % vs 22,8 %, OR 0.86 [0.78-0.94]). De plus, le taux de mortalité était d'autant plus faible que la proportion de solutés balancés perfusés était élevée. Aucune différence en termes d'insuffisance rénale aiguë ou de durée de séjour n'a été mise en évidence. A l'inverse, l'étude prospective séquentielle de Yunos et al. [63] n'a pas mis en évidence de différence de mortalité entre patients recevant des solutés balancés et non balancés, mais une incidence d'insuffisance rénale aiguë et d'épuration extra-rénale plus faible dans le groupe balancé. Enfin, dans une étude randomisée en double aveugle, Young et al. [42] ont comparé l'impact d'une stratégie de remplissage des patients en choc hémorragique par Plasmalyte® vs NaCl 0,9 %. Les résultats ont montré une correction plus rapide de l'acidose avec le Plasmalyte® sans différence de volume administré, de durée de séjour ou de mortalité.

Au total, il n'y a pas encore de grande étude randomisée en double aveugle qui permet d'affirmer de façon absolue l'effet néfaste des solutés non balancés sur la morbi-mortalité des patients de réanimation et en péri-opératoire. Néanmoins, l'association des données expérimentales et des études récentes incluant de très larges collectifs de patients apporte des arguments importants pour préconiser une prudence vis-à-vis de l'administration de volume important de NaCl 0,9 %, c'est le principe de précaution.

2.3. AUTRES QUESTIONS NON RÉSOLUES

2.3.1. QUI EST LE COUPABLE L'ACIDOSE OU LE CHLORE ?

La littérature actuelle ne permet pas vraiment de séparer les effets potentiellement délétères de l'acidose de ceux du chlore lui-même. Néanmoins, de nombreux arguments plaident pour un effet propre du chlore [33]. Les effets délétères de l'acidose sont très largement controversés. L'impact pronostique d'un pH bas dépend clairement plus de la cause du trouble que de la profondeur de l'acidose. Gunnerson et al. [66] ont montré que chez les patients de réanima-

tion, la mortalité hospitalière était plus élevée dans l'acidose par hyperlactatémie que dans celles dues à d'autres anions forts ou à une hyperchlorémie. L'hyperphosphorémie et l'hyperlactatémie étaient des paramètres indépendants de mauvais pronostic, alors que le pH ne l'était pas. L'acidose métabolique aiguë a été rendue responsable de nombreux effets délétères dont les plus importants sont les altérations cardiovasculaires (dépression myocardique, vasodilatation, résistance aux catécholamines) [67-69]. Cependant ces études ont été réalisées sur des modèles expérimentaux sans groupe contrôle, dans des conditions d'acidose très sévère ($\text{pH} < 7$), en dehors de toute pathologie et dans des conditions d'oxygénation tissulaire normales. Les études plus récentes rapportent des effets bénéfiques de l'acidose en condition d'hypoxie ou d'ischémie/reperfusion. Sur des modèles d'ischémie/reperfusion, l'application d'un milieu acide lors de la reperfusion améliore la reprise de la fonction myocardique, de la fonction endothéliale et la fonction cérébrale. Dans les mêmes conditions, l'acidose protège les cellules de la mort cellulaire et de l'apoptose qu'il s'agisse de cellules myocardiques, d'hépatocytes ou de neurones [70-73].

Les effets délétères de l'excès de chlore sont rapportés dans de nombreuses études expérimentales. Ainsi, sur un modèle de rats uninephrectomisés et recevant de la desoxycorticostérone, la classique induction d'hypertension artérielle n'apparaissait que chez les rats recevant du NaCl alors que ceux recevant du NaHCO_3 à dose équivalente pour le sodium n'en développaient pas [74]. Les effets hormonaux rénaux propres du chlore indépendamment du sodium sont aussi décrits [9, 75]. De nombreuses données expérimentales et cliniques rapportent que l'accumulation intracellulaire de chlore aggrave les lésions ischémiques cérébrales [76-79], l'œdème cellulaire [80-84], et les lésions d'apoptose [6]. Toutes ces données laissent à penser qu'il existe probablement un effet délétère propre du chlore.

2.3.2. QUI EST LE MEILLEUR ANION POUR LES SOLUTÉS BALANCÉS ?

L'acétate, largement utilisé depuis longtemps chez les patients dialysés, est bien connu pour ces effets hypotenseurs par vasodilatation, ses effets pro-inflammatoires, sa carditoxité et les troubles métaboliques qu'il induit [85, 86]. En chirurgie cardiaque, le rinçage de CEC avec un soluté riche en acétate et en gluconate conduisait à des taux plasmatiques d'acétate et de gluconate élevés durant les 4 heures qui suivait leur administration [87]. La décroissance plasmatique du gluconate était plus lente que celle d'acétate, ce qui était déjà rapporté chez des sujets sains [88]. De plus, il n'existe aucune donnée concernant le métabolisme de ces anions chez des patients de réanimation. Il en est de même pour le malate. Le lactate est rapidement métabolisé sans effet délétère y compris chez des patients de réanimation, en dehors des grandes défaillances hépatiques [83, 84].

Au total, l'anion idéal des solutés balancés reste à être étudié en sachant que le lactate a déjà fait preuve de son innocuité et même de son intérêt comme substrat énergétique en réanimation [21, 83, 84].

CONCLUSION

Le chlore dans l'organisme se présente sous forme d'anion chlorure. Il s'agit d'un anion non métabolisable fort qui intervient dans de nombreuses fonctions telles que la régulation du volume cellulaire et l'équilibre acido-basique. On a admis

pendant de nombreuses années que le sodium était le coupable responsable de nombreux effets délétères et de pathologies. Les données expérimentales et cliniques de la littérature permettent de penser que le chlore est au moins tout aussi coupable. Il n'y a plus de doute quant au rôle des solutés riches en chlore dans la survenue d'acidose métabolique hyperchlorémique. L'administration de solutés balancés permet de prévenir le développement de ce trouble.

De nombreuses études expérimentales et cliniques rétrospectives montrent que l'acidose hyperchlorémique a des effets délétères sur les fonctions digestives et surtout rénales, et qu'elle active les processus pro-inflammatoires. Récemment, des études cliniques sur de très grandes cohortes de patients de réanimation et en péri-opératoire confirment que l'acidose hyperchlorémique liée à l'administration de NaCl 0,9 % est un facteur indépendant de morbi-mortalité. Les effets délétères propres du chlore (indépendamment) sont aussi largement suggérés par des études expérimentales qui montrent que l'accumulation de chlore dans la cellule aggrave les lésions ischémiques, la neurotoxicité, l'apoptose et l'œdème cellulaire.

Même s'il n'existe pas encore d'étude randomisée en double aveugle apportant la preuve formelle de l'intérêt de l'utilisation de solutés balancés au profit du sérum salé 0,9 %, le principe de précaution amène à favoriser la perfusion de solutés balancés en cas de remplissage vasculaire important. Le sérum salé 0,9 % dit physiologique n'est pas physiologique car très acide, hypertonique et trop riche en chlore. Le soluté balancé idéal reste également à définir, en particulier concernant la concentration optimale de chlore et le choix de l'anion métabolisable nécessaire au respect de l'électroneutralité.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Ichai C, Quintard H, Orban JC. Désordres métaboliques et réanimation : de la physiopathologie au traitement. Paris: Springer-Verlag; 2011.
- [2] Quintard H, Orban JC, Ichai C. Troubles de l'équilibre acido-basique chez l'adulte. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Anesthésie-Réanimation, 2013 ;36-860-A-50.
- [3] Berend K, Hendrik van Hulsteijn L, Gans ROB. Chloride: the queen of electrolytes? *European J Intern Med* 2012;23:203-211.
- [4] Verkman AS, Galiotta LJV. Chloride channels as drugs targets. *Nature* 2009;8:153-171.
- [5] Sardini A. Cell volume homeostasis: the role of volume-sensitive chloride channels. *Adv Mol Cell Biol* 2007;38:199-214.
- [6] Guan YY, Wang GL, Zhou JG. The CIC-3 Clk channel in cell volume regulation, proliferation and apoptosis in vascular smooth muscle cells. *Trends in Pharmacol Sci* 2006;27:290-296.
- [7] Jentsch TJ, Neagoe I, Scheel O. CIC chloride channels and transporters. *Curr Opin Neurobiol* 2005;15:319-325.
- [8] Kahle KT, Staley KJ, Nahed BV, et al. Roles of the cation-chloride cotransporters in neurological disease. *Nature Clin Pract* 2008;4:490-503.
- [9] Staruschenko A. Regulation of transport in the connecting tubule and cortical collecting duct. *Compr Physiol* 2012;2:1541-1584.
- [10] De Konink Y. Altered chloride homeostasis in neurological disorders: a new target. *Curr Opin Pharmacol* 2007;7:93-99.
- [11] Funk GC, Doberer D, Heinze G, Madi C, Holzinger U, Schneeweiss B. Changes of serum chloride and metabolic acid-base state in critically illness. *Anaesthesia* 2004;59:1111-1115.
- [12] Morgan TJ. The Stewart approach - One clinician's perspective. *Clin Biochem Rev* 2009;30:41-54.

- [13] Stewart PA. Independent and dependent variables of acid-base control. *Resp Physiol* 1978;33:9-26.
- [14] Kellum J, Elbers PWG. Stewart's textbook of acid-base. USA: Lulu.com. 2009:501 p.
- [15] Quintard H, Hubert S, Ichai C. Qu'apporte le modèle de Stewart à l'interprétation des troubles de l'équilibre acide base? *Ann Fr Anesth Réanim* 2007;26:423-433.
- [16] Kaplan LJ, Frangos S. Clinical review: acid-base abnormalities in the intensive care unit. *Crit Care* 2005;9:198-203.
- [17] Story DA, Morimatsu H, Bellomo R. Hyperchloremic acidosis in the critically ill: one of the strong-ion acidoses? *Anesth Analg* 2006;103:144-148.
- [18] Constable PD. Hyperchloremic acidosis: the classic example of strong ion acidosis. *Anesth Analg* 2003;96:919-922.
- [19] Morgan TJ. Clinical review: the meaning of acid-base abnormalities in the intensive care unit - effect of fluid administration. *Crit Care* 2005;9:204-211.
- [20] Lobo DN, Awad S. Should chloride-rich crystalloids remain the mainstay of fluid resuscitation to prevent «pre-renal» acute kidney injury: con. *Kidney Int* 2014 Apr 9 [Epub ahead of print].
- [21] Morgan TJ. The «ideal» crystalloid - what is balanced? *Curr Opin Crit Care* 2013;19:299-307.
- [22] Morgan TJ, Venkatesh B. Designing «balanced» crystalloids. *Crit Care resuscitation* 2003;5:284-291.
- [23] Guidet B, Soni N, Della Rocca D, et al. A balanced view of balanced solutions. *Crit Care* 2010;14:R325.
- [24] Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1999;90:1265-1270.
- [25] Yunos MM, Kim IB, Bellomo R, et al. The biochemical effects of restricting chloride-rich fluids in intensive care. *Crit Care Med* 2011;39:2419-2424.
- [26] Liskaser FJ, Bellomo R, Hayhoe M, et al. Role of pump prime in the etiology and pathogenesis of cardiopulmonary bypass-associated acidosis. *Anesthesiology* 2000;93:1170-1173.
- [27] Evans GH. The abuse of normal salt solution. *JAMA* 1911;57:2126-2127.
- [28] Lazarus-Barlow WS. On the initial rate of osmosis of blood-serum with reference to the composition of "physiological saline solution" in mammals. *J Physiol* 1896;20:145-157.
- [29] Wakim KG. "Normal" 0.9 per cent salt solution is neither "normal" nor physiological. *JAMA* 1970;214:1710.
- [30] Awad S, Allison SP, Lobo DN. The history of 0.9% saline. *Clin Nutr* 2008;27:179-188.
- [31] Kellum JA, Bellomo R, Kramer DJ, Pinsky MR. Etiology of metabolic acidosis during saline resuscitation in endotoxemia. *Shock* 1998;9:364-368.
- [32] Bellomo R, Morimatsu H, French C, et al. The effects of saline or albumin resuscitation on acid-base status and serum electrolytes. *Crit Care Med* 2006;34:2891-2897.
- [33] Yunos NM, Bellomo R, Story D, Kellum J. Bench-to-bedside review: chloride in critically illness. *Crit Care* 2010;14:226.
- [34] Noritomi DT, Soriano F, Kellum JA, et al. Metabolic acidosis in patients with severe sepsis and septic shock: a longitudinal quantitative study. *Crit Care Med* 2009;38:2733-2739.
- [35] Prough DS, Bidani A. Hyperchloremic acidosis is a predictable consequence of intraoperative infusion of 0.9% saline. *Anesthesiology* 1999;90:1247-1249.
- [36] McCluskey SA, Karkouti K, Wijeyesundera D, Minkovich L, Tait G, Scott Beattie W. Hyperchloremia after non cardiac surgery is independently associated with increased morbidity and mortality: a propensity-matched cohort study. *Anesth Analg* 2013;13:412-421.
- [37] Silva JMS, Neves EF, Santana TC, Ferreira UP, Marti YN, Silva JMC. The importance of intraoperative hyperchloremia. *Rev Bras Anesthesiol* 2009;59:304-313.
- [38] Boniatti MM, Cardoso PRC, Castilho RK, Vieira SRR. Is hyperchloremia associated with mortality in critically ill patients: a prospective cohort study. *J Crit Care* 2011;26:175-179.
- [39] Mahler SA, Conrad SA, Wang H, Arnold TC. Resuscitation with balanced electrolyte solution prevents hyperchloremic metabolic acidosis in patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Emerg Med* 2011;29:670-674.
- [40] Chua HR, Ventakesh B, Stachowski E, Schneider AG, Perkins K, Ladanyi S, et al. Plasma-Lyte 148 vs 0.9% saline for fluid resuscitation in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care* 2012;27:138-145.

- [41] Noritomi DT, Pereira AJ, Bugano DDG, Rehder PS, Silva E. Impact of Plasma-Lyte pH 7.4 on acid-base status and hemodynamics in a model of controlled hemorrhagic shock. *Clinics* 2011;66:1969-1974.
- [42] Young JB, Utter GH, Schermer CR, et al. Saline versus Plasma-Lyte A in initial resuscitation of trauma patients. A randomized trial. *Ann Surg* 2014;259:255-262.
- [43] Aksu U, Bezemer R, Yavuz A, Kandil A, Demirci C, Ince C. Balanced vs unbalanced crystalloid resuscitation in a near fatal model of hemorrhagic shock and the effects in renal oxygenation, oxidative stress, and inflammation. *Resuscitation* 2012;83:767-773.
- [44] 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.
- [45] Roquilly A, Loutrel O, Cinotti R, et al. Balanced versus chloride-rich solutions for fluid resuscitation in brain-injured patients: a randomized double-blind pilot study. *Crit Care* 2012;17:R77.
- [46] Martin G, Bennett-Guerrero E, Wakeling H, et al. A prospective, randomized comparison of thromboelastography coagulation profile in patients receiving lactated Ringer's solution, 6% hetastarch in a balanced-saline vehicle, or 6% hetastarch in saline during major surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:441-446.
- [47] 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;93:817-822.
- [48] Kiraly LN, Differding JA, Enomoto TM, et al. Resuscitation with normal saline (NS) vs. lactated Ringers (LR) modulates hypercoagulability and leads to increased blood loss in an uncontrolled hemorrhagic shock swine model. *J Trauma* 2006;61:57-64.
- [49] 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.
- [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:R686-692.
- [51] Wilkes NJ, Wool R, Mutch M, 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.
- [52] Wilcox CS (1983) Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest* 1983;71:726-735.
- [53] Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, et al. A randomized, controlled double-blind crossover study on the effect 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.
- [54] 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.
- [55] Moon PF, Krauer GC. Hypertonic saline-dextran resuscitation for hemorrhagic shock induces transient mixed acidosis. *Crit Care Med* 1995;23:323-331.
- [56] 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.
- [57] Philips CR, Vinecore K, Hagg DS, et al. Resuscitation of hemorrhagic shock with normal saline vs. lactated Ringer's: effects on oxygenation, extravascular lung water and hemodynamics. *Crit Care* 2009;13:R30.
- [58] Healey MA, Davis RE, Liu FC, et al. Lactated Ringer's is superior to normal saline in a model of massive hemorrhage and resuscitation. *J Trauma* 1998;45:894-899.
- [59] Traverso LW, Lee WP, Langford MJ. Fluid resuscitation after an otherwise fatal hemorrhage: I. Crystalloid solutions. *J Trauma* 1986;26:168-175.
- [60] Williams EL, Hildebrand KL, McCormick SA, et al. 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.
- [61] Bell PD, Lapointe JY, Cardinal J. Direct measurement of basolateral membrane potentials from cells of the macula densa. *Am J Physiol* 1989;257:F463-F468.

- [62] Welch WJ. Adenosine A1 receptor antagonists in the kidney: effects in fluid-retaining disorders. *Curr Opin Pharmacol* 2002;2:165-170.
- [63] Yunus MN, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal versus chloride- restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 2012;308:1566-1572.
- [64] Shaw AD, Bagsahaw SM, Golstein SL, et al. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery. 0.9% saline compared to Plasma-Lyte. *Ann Surg* 2013;255:821-829.
- [65] Raghunathan K, Shaw A, Nathanson B, et al. Association between the choice of IV crystalloid and in-hospital mortality among critically ill adults with sepsis. *Crit Care Med* 2014; Mar 26. [Epub ahead of print].
- [66] Gunnerson KJ, Saul M, He S, et al. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Crit Care* 2006;10:R22.
- [67] Orchard C, Cingolani H. Acidosis and arrhythmias in cardiac muscle. *Cardiovasc Res* 1994;28:1312-1319.
- [68] Barton M, Lake CR, Rainey TG, Chernow B (1982) Is catecholamine release pH mediated? *Crit Care Med* 1982;10:751-753.
- [69] Huang YG, Wong KC, Yip WH, McJames SW, Pace N. Cardiovascular response to graded doses of three catecholamines during lactic and hydrochloric acidosis in dogs. *Br J Anaesth* 1995;74:583-590.
- [70] López D, Rodríguez-Sinovas A, Agulló L, Inserte J, Cabestrero A, García-Dorado D. Acidotic reoxygenation protects against endothelial dysfunction in rat aortic rings submitted to simulated ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295:H2409-2401.
- [71] Flacke JP, Kumar S, Kostin S, Reusch HP, Ladilov Y. Acidotic preconditioning protects endothelial cells against apoptosis through p38- and Akt-dependent Bcl-xL overexpression. *Apoptosis* 2009;14:90-96.
- [72] Cohen MV, Yang XM, Downey JM. The pH hypothesis of postconditioning: staccato reintroduces oxygen and perpetuates myocardial acidosis. *Circulation* 2007;115:1895-1903.
- [73] Inserte J, Barba I, Hernandez V, et al. Effect of acidic reperfusion on prolongation of intracellular acidosis and myocardial salvage. *Cardiovasc Res* 2008;77:782-790.
- [74] Kurtz TW, Morris RC Jr. Dietary chloride as a determinant of «sodium-dependent» hypertension. *Science* 1983;222:1139-1141.
- [75] Kotchen TA. Contributions of sodium and chloride to NaCl-induced hypertension. *Hypertension* 2005;45:849-850.
- [76] Kahle KY, Simard JM, Staley KJ, et al. Molecular Mechanisms of Ischemic Cerebral Edema: Role of Electroneutral Ion Transport. *Physiology* 2009;24:257-265.
- [77] Chen H, Luo J, Kintner DB, Shull GE, Sun D. Na⁺-dependent chloride transporter (NKCC1)-null mice exhibit less gray and white matter damage after focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005;25:54-66.
- [78] Inoue H, Okada Y. Roles of volume-sensitive chloride channel in excitotoxic neuronal injury. *J Neurosci* 2007;27:1445-1455.
- [79] Pond BB, Galeffi F, Ahrens R, Schwartz-Bloom RD. Chloride transport inhibitors influence recovery from oxygen-glucose deprivation-induced cellular injury in adult hippocampus. *Neuropharmacol* 2004;47:253-262.
- [80] Su G, Kintner DB, Flagella M, Shull GE, Sun D. Astrocytes from Na⁺-K⁺-Cl⁻ cotransporter-null mice exhibit absence of swelling and decrease in EEA release. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002;282:C1147-1160.
- [81] Jayakumar AR, Panickar KAS, Curtis KM, Tong XY, Moriyama M, Norenberg MD. Na-K-Cl cotransporter-1 in the mechanism of cell swelling cultured astrocytes after fluid percussion injury. *J neurochem* 2011;117:437-448.
- [82] Habela CW, Ernest NJ, Swindall AF, Sontheimer H. Chloride accumulation drives volume dynamics underlying cell proliferation and migration. *J Neurophysiol* 2009;101:750-757.
- [83] Ichai C, Armando G, Orban JC, et al. Sodium-Lactate vs mannitol in the treatment of intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain-injured patients. *Intensive Care Med* 2009;35:471-479.

- [84] Ichai C, Payen JF, Orban JC, et al. Half-molar sodium lactate infusion to prevent intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain injured patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2013;39:1413-1422.
- [85] Veech RL, Gitomer WL. The medical and metabolic consequences of administration of sodium acetate. *Adv Enzyme Regul* 1988;27:313-343.
- [86] Jacob AD, Elkins N, Reiss OK, Chan L, Shapiro JI. Effects of acetate on energy metabolism and function in the isolated perfused rat heart. *Kidney Int* 1997;52:755-760.
- [87] Davies PG, Venkatesh B, Morgan TJ, et al. 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:R21.
- [88] Richards RH, Vreman HJ, Zager P, Feldman C, Blaschke T, Weiner MW. Acetate metabolism in normal human subjects. *Am J Kidney Dis* 1982;2:47-57.