

La chlorémie en anesthésie-réanimation : un enjeu ?

Pr Carole Ichai

Université Côte D'Azur, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Service de Réanimation Polyvalente, Hôpital Pasteur 2. 30 voie Romaine. 06000 Nice, France

Auteur correspondant : Pr Carole Ichai
Email : ichai@unice.fr

Aucun conflit d'intérêts.

Points Essentiels

- Le chlore est l'anion fort le plus abondant de l'organisme.
- Il participe fortement à la régulation du volume cellulaire, ainsi qu'à de nombreuses autres fonctions d'organes dont la fonction immune, la vasomotricité artérielle, la coagulation, l'excitabilité neuromusculaire.
- Les mouvements transmembranaires de chlore sont réalisés par l'intermédiaire de canaux voltages dépendants activés par différentes molécules, et de canaux voltages indépendants qui sont des cotransporteurs ou échangeurs ioniques.
- On distingue les solutés non balancés (NaCl), dont la concentration en chlore est élevée des solutés balancés, dont la concentration en chlore est plus proche de celle du plasma.
- Les solutés non balancés contiennent obligatoirement des anions métabolisables (lactate, malate, acétate, gluconate) pour respecter l'électro neutralité.
- Tous les solutés salés non balancés peuvent induire une hyperchlorémie avec acidose.
- L'acidose hyperchlorémique causée par la perfusion de solutés salés est associée à une surmortalité et une sur morbidité (insuffisance rénale aigüe) chez les patients de réanimation et en périopératoire.
- De nombreuses études expérimentales et cliniques observationnelles suggèrent fortement que l'administration de solutés balancés diminuent l'incidence d'insuffisance rénale aigüe.
- Une étude randomisée récente réalisée sur d'importants effectifs de patients de réanimation montrent que l'incidence d'un score composite incluant mortalité, dysfonction rénale persistante ou nécessité d'épuration extrarénale à 30 jours était moindre dans le groupe recevant des solutés balancés que les non balancés.
- La littérature à ce jour permet de recommander l'administration de première intention de solutés balancés pour le remplissage vasculaire des patients de réanimation et en périopératoire.
- Les solutés non balancés gardent une indication en cas d'alcalose métabolique hypochlorémique ou lors de perfusion de volume faibles.

Les effets potentiellement délétères de l'hyperchlorémie induits par les solutés salés ont conduit à réhabiliter les solutés pauvres en chlore et en commercialiser de nouveau. Ce texte se focalisera sur les fonctions de l'ion chlore et son retentissement sur les fonctions d'organes. La composition ionique des principaux solutés sera décrite, suivie par un chapitre résumant les principales données concernant leur impact sur la morbi-mortalité en anesthésie réanimation. Le dernier chapitre résumera leurs indications et recommandations d'utilisation.

1. L'anion chlore: physiopathologie

1.1. Le chlore en physiologie

Le chlore représente 70% de tous les anions de l'organisme. Sa concentration plasmatique normale est d'environ 105 ± 2 mmol/L, alors qu'en intracellulaire, elle est globalement faible (aux alentours de 10 mmol/L). Chez un adulte sain, l'apport journalier de chlore est de 6 à 10 g/jour sous forme de NaCl et KCl. La sécrétion de chlore par le tube digestif s'effectue grâce à des canaux chlore situés dans la membrane apicale et des cotransporteurs sodium-potassium-chlore situés dans la membrane basolatérale des cellules digestives [1]. La quantité de chlore sécrétée par le tube digestif varie dans la journée en fonction de la prise alimentaire. Le rein joue un rôle majeur dans la régulation de la balance chlorée. Environ 99 % du chlore filtré au niveau du glomérule est réabsorbé: 60 % au niveau du tube contourné proximal, 15 à 20 % dans l'anse de Henlé et 5 % au niveau du tube contourné distal et collecteur. Ces phénomènes font intervenir différents types de canaux et cotransporteurs membranaires des cellules tubulaires et intercalaires [1, 2]). Seul 1 % du chlore filtré sera finalement excrété dans les urines. C'est en modulant l'excrétion urinaire de chlore que le rein régule le pH plasmatique.

Le chlore est un anion fort donc totalement présent sous forme dissociée dans le plasma. De ce fait, il joue un rôle fondamental dans l'équilibre acide base. Comme il n'est pas métabolisable, son accumulation conduit au développement d'une acidose métabolique à trou anionique élevé (selon Henderson-Hasselbalch). Selon le concept de Stewart, l'acidose métabolique résulte de la baisse de différence en ions forts (SID) causée par l'élévation de chlore [3].

Le chlore est physiologiquement impliqué dans de nombreuses fonctions cellulaires dont la régulation du volume cellulaire, la fonction immune, la vasomotricité artérielle (microcirculation), la coagulation, la contraction musculaire, l'excitabilité neuromusculaire, la fonction endothéliale, etc.

1.2. Chlore et transporteurs membranaires

L'impact des mouvements transcellulaires du chlore, via ses différents transporteurs membranaires est largement illustré au niveau expérimental [4-12]. C'est par le biais de ces transporteurs que le chlore joue un rôle majeur dans la régulation du volume cellulaire. Ces fonctions de régulation sont principalement déclenchées par des modifications de concentration intracellulaire en chlore ou de volume cellulaire. Les canaux chlore sont des protéines membranaires. Certains sont activés par une phosphorylation dépendante de modifications de voltage transmembranaire ("voltage-gated chloride channels") déclenché par de l'AMPc, du calcium-, du GABA- ou de la glycine [4, 13]. La concentration intracellulaire en chlore régule l'excitabilité neuronale en modifiant la neurotransmission GABAergique grâce aux canaux chlore activés par le GABA [14, 15]. Toutes les agressions cérébrales, déclenchent une activation de l'excitotoxicité cérébrale qui se traduit par une libération de glutamate et un œdème cérébral [9, 12]. L'activation des récepteurs au N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA) causée par le glutamate favorise la pénétration cellulaire de chlore en ouvrant les "GABA-gated" canaux chlore et les canaux chlore volume-sensibles. En cas d'activation soutenue, un œdème cérébral se développe, suivi par une nécrose cellulaire. A l'inverse la

recapture et disparition du glutamate facilite l'extrusion cellulaire de chlore (et de potassium) en activant les mêmes canaux [11]. Ces mêmes mécanismes de régulation de volume cellulaire sont activés par des variations osmotiques ou des agressions ischémiques [8]. Les canaux chlore de la famille voltage-indépendants, appelés CIC, seraient particulièrement impliqués dans la régulation du volume cellulaire, la multiplication cellulaire et l'apoptose [7]. Les mouvements transmembranaires de chlore peuvent aussi s'effectuer grâce à des systèmes de cotransporteurs d'anions et/ou de cations tels que Na⁺/Cl⁻ (NCC), K⁺/Cl⁻ (KCC), ou encore Na⁺/K⁺/Cl⁻ (NKCC) [8, 9, 16], et plus récemment les échangeurs anioniques Cl⁻/HCO₃⁻ qui regroupent les familles des SLC4, AE3 et SLC 26A11 (figure 1) [13, 15]. Les NCC et KCC facilitent la pénétration de sodium, chlore et potassium dans la cellule, transferts inhibés par l'élévation de concentration intracellulaire de chlore. Les KCC favorisent l'extrusion de chlore et de potassium de la cellule, échange stimulé par la baisse de concentration intracellulaire de chlore (figure 2) [17]. L'hypertonie plasmatique active le cotransporteur NKCC1 qui augmente la concentration intracellulaire en Na⁺, K⁺ et Cl⁻ (osmoles actives), ce qui conduit à rétablir le volume cellulaire: c'est le "regulatory volume increase ou RVI". Ainsi la déshydratation intracellulaire causée par l'hypertonie plasmatique est réduite. A l'inverse, l'hypotonie plasmatique active KCC3 donc l'extrusion cellulaire de K⁺ et Cl⁻ avec de l'eau; le gradient osmotique transmembranaire devient quasiment nul ce qui conduit à limiter l'œdème cellulaire: c'est le "regulatory volume decrease ou RVD" [8, 9, 18]. Dans ces mécanismes de régulation, tous les anions dont le chlore jouent un rôle majeur puisqu'ils impactent le gradient osmotique transmembranaire ainsi que l'équilibre de Gibbs-Donnan. Djikistra et al [19] ont montré que la pénétration de Cl⁻ dans les cellules (associée à celle de Na⁺ ou d'anions organiques) induisait un œdème cellulaire alors que l'enrichissement cellulaire exclusif en sodium (sans chlore) n'a pas d'effet.

L'ischémie cérébrale induit des modifications métaboliques de concentration intracellulaire caractérisées par une accumulation intracellulaire de sodium, calcium contre du chlore et du potassium en extracellulaire. Ces modifications sont présentes au niveau de nombreuses cellules cérébrales (neurones, astrocytes et cellules endothéliales de la barrière hémato-encéphalique), conduisant au développement de l'œdème cérébral et à la mort cérébrale [5, 6, 10]. Pond et al [6] ont montré que l'inhibition des cotransporteurs NKCC1 et KCC2 par du furosémide ou du bumétanide, rétablissait le stockage cellulaire en ATP et réduisait les lésions neuronales en situation d'ischémie reperfusion sans apport de glucose. Dans un modèle similaire, des souris délétées pour NKCC1 ont une réduction de 30 à 45 % de la zone d'infarctissement cérébral comparé à des souris sauvages [10]. L'inhibition de NKCC1 diminue l'œdème cellulaire neuronal astrocytaire et l'excitotoxicité cérébrale [5, 11, 12]. Des travaux récents confirment le rôle majeur du cotransporteur Cl⁻/HCO₃⁻ dans le développement de l'œdème cellulaire neuronal via le cotransporteur SLC26A11 [13] et dans le maintien de l'équilibre acide base au niveau du tube rénal via le cotransporteur AE1 et CIC [18].

1.3. Chlore et effets sur les fonctions d'organes

De nombreuses données soulignent l'impact de l'hyperchlorémie sur certaines fonctions d'organes : activation de la fonction immune avec libération de médiateurs pro inflammatoires et des cellules immunitaires, ceci indépendamment des variations de pH [20, 21], anomalies de la coagulation [22-24], altération des fonctions digestives [25]. Mais ce sont les effets rénaux qui ont été le plus largement étudiés. Plusieurs études expérimentales ont confirmé que les fortes concentrations de chlore dans l'artère rénale induisaient une vasoconstriction responsable d'une baisse du débit sanguin rénal (DSR) et du débit de filtration glomérulaire (DFG), proportionnelle à l'élévation de la chlorémie [26, 27]. Les effets hémodynamiques intra rénaux de chlore font majoritairement intervenir le mécanisme de rétrocontrôle

tubuloglomérulaire via la macula densa. Schématiquement, l'hyperchlorémie dans l'artériole afférente glomérulaire induit une réduction de la réabsorption tubulaire proximale; l'entrée accrue de chlore qui en résulte dans les cellules de la macula densa libère de l'adénosine qui stimule ses récepteurs A1 et induit une vasoconstriction de l'artériole afférente avec au final baisse du DSR et du DFG [2, 28]. La surcharge hydrosodée (liée à l'apport de cristaalloïdes salés) peut également altérer la perfusion tissulaire rénale en créant un œdème et une congestion rénale [29]. Les dysfonctions d'autres organes procèdent des mêmes mécanismes.

2. Composition ionique des principaux solutés de remplissage

Les cristaalloïdes sont composés d'eau et d'électrolytes. Ils constituent de nos jours les solutés de choix en première intention pour le remplissage vasculaire. Ils se caractérisent par des compositions différentes, en particulier pour le chlore et la présence d'anions métabolisables (tableau). La règle commune est la nécessaire égalité entre les charges positives et négatives. Les solutés non balancés se caractérisent par une concentration élevée en chlore : ce sont les solutés salés tels que NaCl 0,9 % appelé à tort sérum physiologique. Quelle que soit leur osmolarité (0,9 %, 3 %, 7,5 %), toutes ces solutions ont une concentration en chlore égale à celle du sodium, ce qui conduit obligatoirement à créer une acidose hyperchlorémique en réduisant la différence en ions forts plasmatiques (SID) [3, 30, 31]. Les cristaalloïdes balancés se caractérisent par une concentration en chlore plus proche de celle du plasma (le plus ancien étant le Ringer Lactate). Pour équilibrer les charges positives et négatives, il est donc nécessaire d'ajouter à la solution d'autres anions métabolisables. Ces solutés ont une osmolarité plus proche de celle du plasma que les non balancés. Il existe diverses solutions commercialisées dont la concentration en chlore et en anions métabolisables est variable. L'impact de ces solutés sur l'équilibre acide base est moins important qu'avec les solutés balancés, en particulier concernant l'acidose hyperchlorémique. L'administration de solutés balancés induit de façon transitoire une acidose métabolique en rapport avec les anions contenus dans la solution. Celle-ci se corrige normalement rapidement lorsque les anions sont métabolisés faisant place à une alcalose métabolique passagère. L'importance de ces troubles dépend de la concentration en chlore et en anions métabolisables : l'alcalose métabolique sera d'autant plus importante que la concentration en anions métabolisés est importante et que la concentration en chlore basse et inversement [3]. Enfin l'acidose métabolique peut persister en cas de troubles métaboliques énergétiques limitant la métabolisation des anions. Il persiste des controverses quant à la composition idéale de ces solutés en terme de concentration optimale des ions et de nature des anions métabolisables. La concentration idéale en chlore est celle qui est la plus proche de celle du plasma (avec un SID aux alentours de 24 meq/L) et c'est le Ringer Lactate qui s'en rapproche le plus [31-34]. Le débat reste ouvert pour le type d'anions. Malgré la possibilité d'une accumulation l'effet vasodilatateur potentiel de l'acétate comme le malate et le gluconate contenus dans ces solutions ne semble pas réellement relevant en clinique [35, 36]. Le lactate offrirait de nombreux avantages puisqu'il se positionne comme un substrat énergétique physiologique de choix particulièrement adapté aux situations de crises énergétiques [37].

3. Données expérimentales et cliniques

L'implication des solutés salés dans la survenue d'une acidose métabolique hyperchlorémique est largement démontrée tant en périopératoire qu'en réanimation [38-47]. De nombreuses études cliniques rapportent que l'hyperchlorémie causée par la perfusion de solutés non balancés est un facteur de risque indépendant de surmortalité et de surmorbidity, en particulier pour l'insuffisance rénale aiguë (IRA) [40, 44, 48-52]. Dans une étude récente randomisée en cluster et cross-over, Semler et al [52] ont comparé la morbi-mortalité de 974

patients de réanimation médicale recevant du NaCl 0,9 % versus des solutés balancés. Les résultats ne montraient pas de différence significative sur un score composite associant mortalité, épuration extrarénale (EER) ou dysfonction rénale persistante à 30 jours. Néanmoins, chez les patients recevant des volumes totaux de liquides > 6 L, la différence devenait significative en faveur du groupe balancé. Dans une étude randomisée en double aveugle et cross-over réalisée chez des volontaires sains, la perfusion de NaCl 0,9 % était responsable d'une baisse de diurèse, du DSR (baisse du flux de l'artère rénale) et de la perfusion rénale corticale comparée à la perfusion de cristalloïdes balancés (Plasmalyte®) [53].

Si les nombreuses études observationnelles cliniques rapportent pour la plupart des effets bénéfiques des solutés balancés sur la morbidité des patients de réanimation, l'impact clinique réel reste controversé du fait du faible nombre d'études randomisées contrôlées et de résultats contradictoires [40, 45]. En 2015, Young et al [54] ont conduit une grande étude randomisée en double aveugle et en double cluster comparant administration de cristalloïdes balancés versus non balancés chez plus de 2200 patients de réanimation. Les résultats n'ont pas montré de différence en terme d'incidence IRA, de nécessité d'EER et de mortalité entre les 2 groupes. Néanmoins, la faible gravité des patients, les faibles volumes de cristalloïdes perfusés et l'absence de mesure de la chlorémie constituent des limites importantes à l'interprétation de ces résultats. Trois méta-analyses récentes rapportent des données contradictoires [42, 49, 55]. Krajewski et al [42] ont montré un risque accru d'IRA, d'acidose métabolique hyperchlorémique sans différence de mortalité avec les solutés non balancés comparés aux balancés. Rhaghunathan et al [49] n'ont pas retrouvé de différence entre les 2 types de solutés tant sur la mortalité que sur l'incidence d'IRA. La méta-analyse la plus récente qui inclut des patients de réanimation et de périopératoire ne rapporte aucun bénéfice à l'administration des solutés balancés [55]. Ces résultats controversés doivent être cependant interprétés avec prudence du fait de biais méthodologiques tels que hétérogénéité des patients, volume et durée d'exposition des solutés variables, effectifs insuffisants, imprécisions, etc.

Deux larges études randomisées en cross-over publiées en 2018 apportent des arguments forts pour un bénéfice clinique en faveur des cristalloïdes balancés par rapport aux solutés salés [56, 57]. L'étude SALT-ED menée en mono-centrique chez 13347 patients admis aux urgences a comparé un groupe recevant majoritairement des cristalloïdes non balancés [56]. L'incidence de patients vivants à la sortie de l'hôpital (avant le 28^{ème} jour) n'était pas différente entre les 2 groupes (OR = 0,98 [0,92-1,04]. Néanmoins l'incidence des événements indésirables rénaux associant décès intra-hospitaliers, dysfonction rénale persistante ou nécessité d'EER dans les 28 jours, était significativement plus basse dans le groupe balancés versus non balancés (4,7 % vs 5,6 %, OR = 0,82 [0,70-0,95]. Semler et al [57] ont mené une grande étude randomisée en cluster avec crossover comparant les effets de l'administration de cristalloïdes balancés versus cristalloïdes salés (NaCl 0,9 %) pendant 7 jours chez 15802 patients de réanimation. Les auteurs rapportent une incidence d'événements majeurs rénaux à 30 jours (score composite associant mortalité, persistance d'une dysfonction rénale persistante ou nécessité d'EER dans les 30 jours ou à la sortie de l'hôpital) significativement plus basse chez les patients traités avec les cristalloïdes balancés. Ces résultats sont encore plus marqués lorsque le volume de solutés perfusés est élevé (> 3000 mL) et qu'il s'agit de patients septiques. Ces 2 dernières études très pragmatiques et sur un très gros collectif de patients apportent de nouvelles données fortement en défaveur des cristalloïdes non balancés, surtout s'ils conduisent au développement d'une hyperchlorémie.

La littérature rapporte également des effets délétères des cristalloïdes non balancés sur la fonction du tube digestif, tels que nausées, vomissements, intolérance digestive chez les patients de réanimation et en périopératoire [25, 58]. L'hyperchlorémie induite par les solutés

non balancés peut aussi s'associer à des troubles de coagulation avec dysfonction plaquettaire en période périopératoire [2, 22, 23, 32].

4. Quelles indications des différents cristalloïdes?

En pratique, le choix entre cristalloïdes balancés et non balancés dépend de la pathologie et du volume de perfusion requis, paramètres qui conditionnent les conséquences électrolytiques et métaboliques observées [59-61]. Par ailleurs, ces 2 types de solutés peuvent se positionner comme des outils thérapeutiques complémentaires au cours de l'évolution du patient. L'absence de surcoût, la facilité d'utilisation, l'incidence moindre de morbidité rapportée dans de nombreuses études encourage à recommander l'usage de cristalloïdes balancés de première intention chez les patients de réanimation ou en périopératoire. Cette recommandation est particulièrement documentée pour des volumes de remplissage importants, chez les patients septiques graves et/ou à risque d'IRA, en périopératoire de chirurgie cardiovasculaire, lors du remplissage massif des acidocétoses diabétiques ou de déshydratation globale sévère (diarrhée, hypernatrémie). Le NaCl 0,9 % garde des indications de 1^{ère} intention telles que les hypovolémies associées à une alcalose métabolique hypochlorémique ou lors de remplissages vasculaires modérés.

Le soluté balancé idéal reste discuté et dépend également probablement du type de patient et de ses anomalies métaboliques. Si les poches de substitution d'EER semblent adaptées, elles n'ont actuellement pas d'AMM dans ces indications. Le Ringer Lactate semble la solution la plus équilibrée mais du fait de sa discrète hypotonicité elle n'est pas recommandée chez les patients à risque d'œdème cérébral.

Conclusion

Le chlore, anion principal de l'organisme participe à de nombreuses fonctions physiologiques dont la régulation du volume cellulaire, la fonction immune ainsi que la régulation du métabolisme acide base. En concentration élevée, il peut altérer de nombreuses fonctions d'organes telles que rénales, cérébrales, digestives ou endothéliales. A ce jour, la littérature envoie des signaux forts soulignant que l'hyperchlorémie induite par les solutés salés non balancés sont responsables d'une surmortalité mais surtout de complications rénales, de coagulation, digestives, cérébrales chez les patients de réanimation. Il est donc licite de promouvoir l'utilisation préférentielle de solutés balancés en cas de perfusion de volumes importants de solutés lors du remplissage vasculaire.

Références

- [1] Berend K, de Vries APJ, Gans ROB. Physiological approach to assesment of acid-base disturbances. *New Engl J Med* 2014;371:1434-45
- [2] 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;86:1096-105
- [3] Quintard H, Ichai C. Acidosis: diagnosis and treatment. In: *Metabolic disorders and critically ill patients: from pathophysiology to treatment*. C Ichai, H Quintard, JC Orban eds, Springer International Publishing, Switzerland pp 169-193, 2018
- [4] Verkman AS, Galiotta LJV. Chloride channels as drugs targets. *Nature* 2009;8:153-71
- [5] Beck J, Lenart B, Kintner DB, Sun D. Na-K-Cl cotransporter contributes to glutamate-mediated excitotoxicity. *J Neurosci* 2003;23:5061-8
- [6] 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;47:253-62
- [7] Sardini A. Cell volume homeostasis: the role of volume-sensitive chloride channels. *Adv Mol Cell Biol* 2007;38:199-214
- [8] Kahle KT, Staley KJ, Nahed BV, Gamba G, Hebert SC, Lifton RP, et al. Roles of the cation-chloride cotransporters in neurological disease. *Nature Clin Pract* 2008;4:490-503
- [9] O'Donnell ME, Duong V, Suvatne J, Foroutan S, Johnson DM. Arginine vasopressin stimulation of cerebral microvascular endothelial cell Na-K-Cl cotransporter activity is V1 receptor and [Ca] dependent. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005;289:C283-92
- [10] Chen H, Luo J, Kintner DB, Shull GE, Sun D. Na⁺-dependent chloride transporter (NKCC1) -null mice exhibit less gray and whiter matter damage after focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005;25:54-66
- [11] Inoue H, Okada Y. Roles of volume-sensitive chloride channel in excitotoxic neuronal injury. *J Neurosci* 2007;27:1445-55
- [12] 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:C1147-60
- [13] Rungta RL, Choi HB, Tyson JR, Malik A, Dising-Olesen LPJC, et al. The cellular mechanisms of neuronal swelling underlying cytotoxic edema. *Cell* 2015;161:610-21
- [14] Lorente IL, Perez-Rodriguez D, Martinez-Villayandre B, Dos-Anjos S, Darlinson MG, Poole AV, et al. GABA_A receptor chloride channels are involved in the neuroprotective role of GABA following oxygen and glucose deprivation in the rat cerebral cortex but not in the hippocampus. *Brain Research* 2013;1533:141-51
- [15] Hübner CA, Holthoff K. Anion transport and GABA signaling. *Frontiers Cell NeuroSci* 2013;7:1-11
- [16] Adragna NC, Ravilla NB, Lauf PK, Begum G, Khanna AR, Sun D, et al. Regulated phosphorylation of the K-Cl cotransporter KCC3 is a molecular switch of intracellular potassium content and cell volume homeostasis. *Frontiers Cell NeuroSci* 2015;9:1-13
- [17] Mongin AA. Volume-regulated anion channel - a frenemy within the brain. *Pflugers Arch Eur J Physiol* 2016;468:421-41
- [18] Berend K, van Huslsteijn H, Gans ROB. Chloride: the queen of electrolytes? *Eur J Int Med* 2012;23:203-11
- [19] Dijkstra K, Hofmeijer J, van Gils SA, van Putten MJAM. A biophysical model for cytotoxic cell swelling. *J Neurosci* 2016;36:11181-90

- [20] Kellum JA, Song M, Venkataraman R. Effects of hyperchloremic acidosis on arterial pressure and circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest* 2004;125:243-8
- [21] Kellum JA, Song M, Li J. Lactic, and hydrochloric acids induce different patterns of inflammatory response in LPS-stimulated RAW 264.7 cells. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;286:R686-92
- [22] Martin G, Bennett-Guerrero E, Wakeling H, Mythen MG, el Moalen H, Robertson K, 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;16:441-6
- [23] 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
- [24] Kiraly LN, Differding JA, Enomoto TM, Sawai RS, Muller PJ, Diggs B, 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
- [25] Wilkes NJ, Wool R, Mutch M, Mallett SU, 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;93:811-6
- [26] Wilcox CS. Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest* 1983;71:726-35
- [27] Hansen PB, Jensen BL, Skott O. Chloride regulates afferent arteriolar contraction in response to depolarization. *Hypertension* 1998;32:1066-70
- [28] Welch WJ. Adenosine A₂ receptor antagonists in the kidneys: effects in fluid-retaining disorders. *Curr Opin Pharmacol* 2002;2:165-70
- [29] Legrand M, Dupuis C, Simon C, Gayat E, Mateo J, Lukaszewicz AC, et al. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *Crit Care* 2013;17:R278
- [30] Morgan TJ. The ideal crystalloid – What is "balanced"? *Curr Opin Crit Care* 2014;19:299-307
- [31] Raghunathan K, Murray PT, Beattie WS, Lobo DN, Myburgh J, Sladen R, et al. Choice of fluid in acute illness: what should be given? An international consensus. *Br J Anaesth* 2014;113:772-83
- [32] Langer T, Santini A, Scotti E, Van Regenmortel N, Malbrain MLNG, Caironi P. Intravenous balanced solutions: from physiology to clinical evidence. *Anaesth Intensive Ther* 2015;47:s77-88
- [33] McDermid RC, Raghunathan K, Romanovsky A, Shaw AD, Bagshaw SM. Controversies in fluid therapy: type, dose and toxicity. *World J Crit Care Med* 2014;3:24-33
- [34] Reddy S, Weinberg L, Young P. Crystalloid fluid therapy. *Crit Care* 2016;20:59
- [35] Davies DG, Venkatesh B, Morgan TJ, Preisneill JJ, Kruger PS, Thomas BJ, 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
- [36] Hofman-Kiefer KF, Chappel D, Kammerer T, Jacob M, Paptisetilla M, Consen P, et al. Influence of an acetate- and a lactate-based balanced infusion solution on acid base physiology and hemodynamics: an observational pilot study. *Eur J Med Res* 2012;17:21

- [37] Ichai C, Orban JC. Lactate: metabolism, pathophysiology. In: Metabolic disorders and critically ill patients: from pathophysiology to treatment. C Ichai, H Quintard, JC Orban eds, Springer International Publishing, Switzerland pp 215-238, 2018
- [38] Yunos NM, Bellomo R, Glassford N, Sutcliffe H, Lam Q, Bailey M. Chloride-liberal vs. chloride restrictive intravenous fluid administration and acute kidney injury: an extended analysis. *Intensive Care Med* 2015;41:257-64
- [39] Yunos NM, Kim IB, Bellomo R, Bailey M, Ho L, Story D, et al. The biochemical effects of restricting chloride-rich fluids in intensive care. *Crit Care Med* 2011;39:2419-24
- [40] Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 2012;308:1566-72
- [41] Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1999;90:1265-70
- [42] Krajewski ML, Raghunathan K, Paluszkiwicz SM, Schermer CR, Shaw AD. Meta-analysis of high- versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation. *Br J Surg* 2015;102:24-36
- [43] Zampieri F, Liborio AB, Cavalcanti AB. Fluid composition and acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2016;22:533-41
- [44] Suetrong B, Pisitsak C, Boyd JH, Russell JA, Walley KR. Hyperchloremia and moderate increase in serum chloride are associated with acute kidney injury in severe sepsis and septic shock patients. *Crit Care* 2016;20:315
- [45] Shaw AD, Raghunathan K, Peyerl FW, Munson SH, Paluszkiwicz SM, Schermer CR. Associations between intravenous chloride load during resuscitation and in-hospital mortality among patients with SIRS. *Intensive Care Med* 2014;40:1897-905
- [46] Moon PF, Kramer GC. Hypertonic saline-dextran resuscitation for hemorrhagic shock induces transient mixed acidosis. *Crit Care Med* 1995;23:323-31
- [47] Kellum JA, Bellomo R, Kramer DJ, Pinsky MR. Etiology of metabolic acidosis during saline resuscitation in endotoxemia. *Shock* 1998;9:364-8
- [48] Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Qian Q. Chloride alterations in hospitalized patients: prevalence and outcome significance. *Plos One* 2017;12:e0174430
- [49] Raghunathan K, Shaw A, Nathanson B, Stürmer T, Bookhart A, Stefan MS, et al. Association between the choice of IV crystalloid and in-hospital mortality among critically ill adults with sepsis. *Crit Care Med* 2014;42:1585-91
- [50] Shao M, Li G, Sarvottam K, Wang S, Thongprayoon C, Dang Y, et al. Dyschloremia is a risk factor for the development of acute kidney injury in critically ill patients. *Plos One* 2016;11:e0160322
- [51] Neyra JA, Canepa-Escaro F, Li X, Manllo J, Adams-Huet B, Yee J, Yessayan L. Acute kidney injury in critically illness study group. Association of hyperchloremia with hospital mortality in critically ill septic patients. *Crit Care Med* 2015;43:1938-44
- [52] Semler MW, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Stollings JL, Self WH, Siew ED, et al. Balanced crystalloids versus saline in the intensive care unit: the SALT randomized trial. *Am J Resp Crit Care Med* 2017;195:1362-72
- [53] Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind cross over study on the effects of 2-L infusions of NaCl 0.9% saline and Plasma-Lyte® 48 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg* 2012;256:18-24
- [54] Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, Mc Arthur C, et al. Effect of buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive

care unit. The SPLIT randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:1701-10

[55] Kawano-Dourado L, Zampieri FG, Azevedo LCP, Corrêa TD, Figueiró M, Semler MW, et al. Low- versus high-chloride content intravenous solutions for critically ill and perioperative adult patients: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2018;126:513-21

[56] Self WH, Semler MW, Wanderer JP, Wang L, Byrne DW, Collins SP, et al. Balanced crystalloids versus saline in noncritically ill adults. *N Engl J Med* 2018;378:819-28

[57] Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med* 2018;378:829-39

[58] Reddy S, Bailey M, Beasley R, Bellomo R, Mackle DM, Psirides AJ, et al. Effect of saline 0.9% or Plasma-Lyte 148 therapy on feeding intolerance in patients receiving nasogastric enteral nutrition. *Crit Care Resusc* 2016;18:198-204

[59] Loflin R, Winters ME. Fluid resuscitation in severe sepsis. *Emerg Med Clin Am* 2017;35:59-74

[60] Ichai C, Vinsonneau C, Souweine B, Armando F, Canet E, Clec'h C, et al. Guidelines: Acute kidney injury in the perioperative period and in the intensive care units (excluding renal replacement therapies). *Anesth Crit Care Pain Med* 2016;35:151-65

[61] The Kidney disease improving global outcomes (KDIGO) working group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 2012;2 (suppl):1-138

Solutés	Na ⁺ (meq/L)	K ⁺ (meq/L)	Cl ⁻ (meq/L)	Autres anions (meq/L)	Osmolarité (mosm/L)	SID in vivo (meq/L)
Cristalloïdes						
<i>. Non balancés</i>						
NaCl 0,9%	154	0	154	-	308	-
NaCl 3%	510	0	510	-	1026	-
NaCl 7,5%	1275	0	1275	-	2395	-
<i>. Balancés</i>						
Lactate Ringer	130	4	108	Lactate (27.6)	277	27
Acétate Ringer	132	4	110	Acétate (29)	277	27
Acétate Gluconate (Plasmalyte®)	140	5	98	Acétate (27)	294	50
Acétate Malate (Isofundine®)	145	4	127	Gluconate (23) Acétate (24) Malate (5)	304	27
Colloïdes						
<i>. Non balancés</i>						
Hydroxyéthylstarch (Voluven®)	154	0	154	-	308	-
Albumine	154	0	154	-	308	-
<i>. Balancés</i>						
Hydroxyéthylstarch (Tetraspan®)	140	4	118	Acétate (24) Malate (5)	297	29
Hydroxyéthylstarch (Hextend®)	143	3	124	-	307	28
Gélatines 4% (Plasmion®)	154	0	120	-	307	32
Gélatines 3% (Gélofusine®)	150	0	100	-	284	56

Tableau. Classification des différents solutés balancés et non balancés selon leur composition ionique et leur osmolarité.

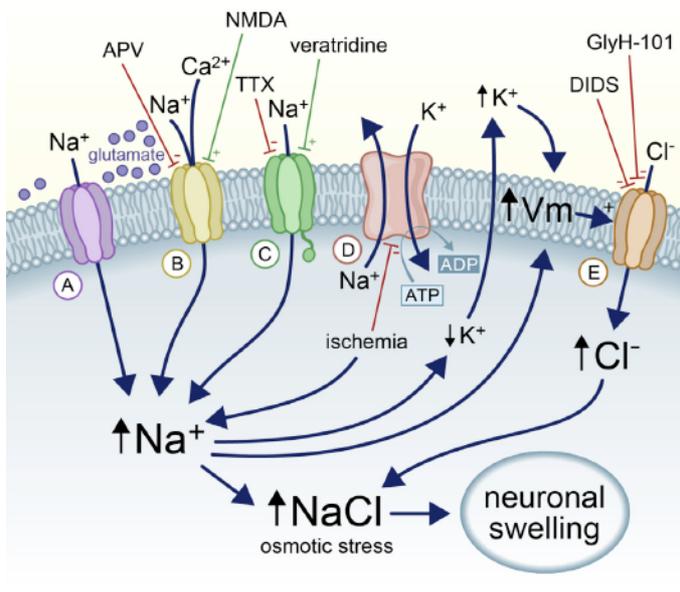


Figure 1. Mécanismes principaux d'échanges ioniques et de dépolarisation impliqués dans le développement de l'œdème cytotoxique [13]

A : Récepteur à l'alpha-amino-3-hydroxy-5methylsoazol-4-propionate (AMPA); B : récepteur au N-methyl-D-aspartate (NMDAR); C : canal sodé voltage dépendant; D : canal chloré voltage dépendant de la famille des échangeurs anioniques SLC26A11

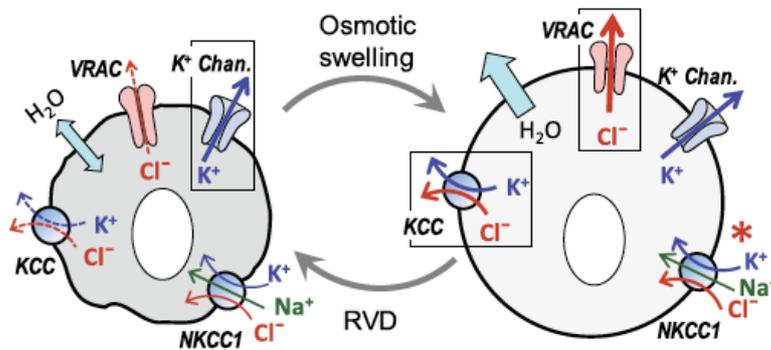


Figure 2. Mécanismes membranaires de régulation de volume cellulaire en cas d'hypo-osmolarité plasmatique [17]

Schéma de gauche : à l'état d'équilibre, le gradient osmotique membranaire et donc les échanges hydriques sont équilibrés grâce essentiellement à l'activation du canal potassique qui entraîne l'extrusion de potassium de la cellule.

Schéma de droite : en cas d'hypo-osmolarité plasmatique, la cellule augmente de volume initialement (cellular osmotic swelling); les mécanismes de régulation cellulaire se mettent en place en activant principalement 2 types de canaux anioniques volume régulé (VRAC) : en extrudant du chlore de la cellule par le VRAC et par le canal KCC, l'eau sort de la cellule en suivant ces molécules à pouvoir osmotique